

1937
—

THÈSE

N°

842

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Georges RICHARD

Né le 25 Juillet 1912, à AUTUN (Saône-et-Loire)

Ancien Interne de l'Hôpital Bon-Secours, de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA CHIMIOTHÉRAPIE
DES
MÉNINGITES A STREPTOCOQUES

Président : M. Robert DEBRÉ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1937

1937
—

THÈSE

N°
—

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Georges RICHARD

Né le 25 Juillet 1912, à AUTUN (Saône-et-Loire)

Ancien Interne de l'Hôpital Bon-Secours, de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE DES MÉNINGITES A STREPTOCOQUES

Président : M. Robert DEBRÉ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1937

I. — Professeurs

Anatomie	MM.	ROUVIERE.
Physiologie		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		POLONOVSKI.
Bactériologie		Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie médicale et générale		BAUDOUIN.
Pathologie médicale		ABRAMI.
Pathologie chirurgicale		CHEVASSU.
Anatomie pathologique		ROUSSY.
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU.
Thérapeutique		HARVIER.
Hygiène et médecine préventive		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL-
		LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée		FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		CHIRAY.
		LOEPER.
Clinique médicale		CARNOT.
		Marcel LABBE.
		CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance		LEREBoulLE't.
Clinique des maladies des enfants		NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux		GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses		LEMIERRE.
		CUNEO.
Clinique chirurgicale		GOSSET.
		GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique		LENORMANT.
Clinique urologique		TERRIEN.
		MARION.
Clinique d'accouchements		LEVY-SOLAL.
		COUVELAIRE.
Clinique gynécologique		JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale		OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique		RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale		LEMAITRE.
Clinique propédeutique		Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose		VILLARON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		BEZANÇON.
Clinique cardiologie		MATHIEU.
		LAUBRY.
Professeurs sans chaire		HOVELACQUE.
		MULON.
		OLIVIER.
		VERNE.

II. — Agrégés en exercice

BERNARD Henri.	Pathologie chirurgicale.	MM.	
ALBERT	Pathologie médicale.	DE GAUDART	
ANILME	Pathologie médicale.	D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
BARNIER	Pathologie médicale.	DE GENNES	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.).	Hydrologie.	GAYET	Physiologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	GIROUD	Histologie.
BULLIARD	Histologie.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
CATHALA	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
COSTE	Pathologie médicale.	HAZARD	Pharmacologie.
FEY	Pathologie médicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
DOGNON	Physique.	JOANNON	Hygiène.
FUNCK-	Urologie.	LACOMME	Obstétrique.
BRENTANO		LANTUEJOL	Obstétrique.
GASTINEL	Pathologie chirurgicale.	LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
GAILLARD	Parasitologie.	LELONG	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Bactériologie.		



MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) ..	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.

LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-	
LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT ...	Bactériologie.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.	
AUBERTIN		
BRULE		
CPABROL		
DONZELOT ...		
DUVOIR		
LIAN		
PASTEUR		
VALLERY-		
RADOT		
SEZARY		

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale	
BROcq		
CADENAT		
GATELLIER ...		
HEITZ-BOYER .		
MOURE		
QUENU		
SCHWARTZ ...		
VELTER		
ECALLE	} Clinique obstétricale	
LE LORIER		
METZGER		

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLET-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552819_0042

A MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME ET A MA FILLE

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur Robert DEBRE

Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Hérold

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de notre thèse.*

A mon Maître le Docteur Paul TRUFFERT

Ancien chef de clinique à la Faculté de Médecine
Oto-Rhino-Laryngologiste de l'Hôpital Bon Secours
Membre de l'Académie de chirurgie de Paris

*Qui a bien voulu m'accueillir comme
interne dans son service pendant près de
trois ans.*

*En témoignage de ma respectueuse af-
fection et de ma profonde reconnaissance
pour tout ce qu'il m'a appris.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS :

Monsieur le Professeur GUILLAIN.

Monsieur le Professeur BRINDEAU.

Monsieur le Professeur GOUGEROT.

Monsieur le Professeur A. LEMIERRE.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE CAEN :

Monsieur le Docteur GUIBE.

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur LECORNU.

Monsieur le Docteur DESBOUIS.

Monsieur le Docteur MORICE.

Monsieur le Docteur CHAPERON.

Monsieur le Docteur LE RASLE.

A Monsieur le Docteur Bernard VALLANCIEN
Oto-rhino-laryngologiste assistant de l'Hôpital Bon Secours

Bien amicalement.

INTRODUCTION

Les Méningites à streptocoques sont relativement fréquentes : leur pronostic est extrêmement grave. Elles peuvent être primitives, celles-ci sont les plus rares et pourraient, comme les secondes, bénéficier d'un traitement chimique spécifique. Mais elles constituent surtout une des complications des infections otogènes ou oto-mastoïdiennes et sont, à ce titre, particulièrement redoutées des oto-rhino laryngologistes.

Aussi le traitement des méningites otogènes a-t-il fait l'objet de nombreuses études, surtout depuis le jour où, en 1893, QUINCKE fit connaître la ponction lombaire et sa pratique. Nous ne saurions trop insister, au début de ce travail, sur ce fait, que le traitement de la méningite otogène, et de la méningite otogène à streptocoques au même titre que les autres, consiste avant tout dans l'ouverture, le curettage et le drainage du foyer primitif de suppuration. Déjà en 1897, LUC, ayant à traiter une méningite otitique purulente, l'a guérie « par l'ouverture hâtive du crâne et le lavage de la dure-mère ». Cet exemple est suivi en 1899 par JANSEN et LUCKY et, en 1904, LERMOYEZ et BELLIN, conseillent fermement dans le traitement des méningites purulentes otogènes, l'intervention chirurgicale.

Depuis ce temps-là, le traitement chirurgical de ces méningites n'a fait que s'étendre. En 1922, JENKINS fait un rapport sur le traitement chirurgical des méningites otogènes, au congrès de Londres, et, toujours en Angleterre, vers la même période, EAGLETON publie une série de travaux sur les différents traitements chirurgicaux des méningites. A son tour, LINCK, en Allemagne, fait au Congrès d'oto-rhino-laryngologie une étude sur le même sujet. GASTON, à Paris, en 1935, dans sa thèse, effectue une mise au point des différents traitements de la méningite otogène à cette date.

Le Rapport fait en 1935 au Congrès d'O. R. L. à Paris, par MOULONGUET, PIQUET et DELOBEL, constitue une étude très importante du traitement de la méningite otogène. Ils insistent eux aussi sur la thérapeutique chirurgicale de ces méningites et passent en revue les différents gestes chirurgicaux à accomplir suivant la localisation du foyer de suppuration et les procédés qui doivent assurer un drainage efficace des cavités sous-arachnoïdiennes.

Avec eux nous ne pouvons que répéter, que, dans les méningites otogènes à streptocoques, on devra avoir recours d'abord à une intervention chirurgicale ayant pour but le curettage et le drainage du foyer de suppuration car, comme le dit MOULONGUET lui-même dans son rapport, le traitement médical ne pourra, dans ces cas, être considéré que comme une thérapeutique d'appoint, ne pouvant remplacer la thérapeutique chirurgicale.

La lutte contre la bactérie et contre les toxines

qu'elle sécrète, présente néanmoins, après l'intervention chirurgicale, un intérêt. On a cherché d'abord à utiliser des produits chimiques qui, sans avoir d'action spécifique contre le streptocoque, n'en jouissaient pas moins de propriétés antiseptiques générales. Puis, au siècle de la vaccino et de la sérothérapie, on a essayé d'obtenir un sérum dont l'action serait spécifique contre le streptocoque. Mais la préparation de ce sérum pose dans les laboratoires des problèmes dont la difficulté est presque insurmontable. Aussi, a-t-on cherché, dans le domaine chimique, à obtenir un produit dont les propriétés répondraient aux besoins de la thérapeutique antistreptococcique.

Nous essayerons dans ce travail :

1° D'étudier la chimiothérapie non spécifique que l'on a pu employer et que l'on emploie encore dans les méningites à streptocoques.

2° D'insister sur la chimiothérapie spécifique et d'apparition récente que nous avons été à même de voir utiliser et plus particulièrement dans deux cas de méningite otogène à streptocoques d'apparence fatale.

3° De donner, en même temps que ces deux observations celles que nous avons pu recueillir dans la presse française et étrangère, de cas identiques.

CHIMIOThERAPIE SPECIFIQUE

La chimiothérapie est très ancienne, c'est même la forme antique de la thérapeutique. Mais elle fut perdue de vue à la suite des travaux de PASTEUR qui ouvrirent, dans la thérapeutique des maladies infectieuses, une ère nouvelle. Lorsqu'on se mit à étudier les maladies à protozoaires, la chimiothérapie connut une nouvelle vogue et c'est à la suite des travaux d'ERLICH qu'elle reprit une place importante dans la lutte antimicrobienne.

Les médecins furent alors appelés à employer dans le traitement des méningites à streptocoques une foule de corps chimiques plus ou moins composés et d'origine très diverse. Nous allons en examiner les plus importants.

L'ARGENT.

Il est employé à l'état colloïdal sous deux formes. Le *collargol*, argent colloïdal obtenu par procédé chimique. L'*Electrargol*, encore appelé colloïdase d'argent, argent colloïdal obtenu par procédé électrique. Ces deux corps furent employés par WIDAL et SACQUÉPÉE

qui en recommandent les effets thérapeutiques. Ils sont aussi employés à l'étranger et l'on a pu trouver dans la presse (Predescu-Rion) deux observations de méningites otogènes à streptocoques où l'électrargol fut utilisé par voie intraveineuse et intrarachidienne. LAURENS et COULET en France eurent aussi des succès, dans deux cas semblables, dans le même produit.

Le Protargol, qui est un albuminate d'argent, fut aussi recommandé par voie lombaire (WOLF) à la dose de 10 cm³ d'une solution à 2 pour cent.

Il est à remarquer que l'on n'a jamais pu prouver au laboratoire la perméabilité des membranes ménin-gées à ces corps et l'on s'est demandé si son transport direct dans les cavités arachnoïdiennes ne peut pas provoquer des accidents toxiques.

LE MERCURE.

FRANCK essaya le *sublimé* par voie intrarachidienne. DAY fit des injections intrarachidiennes d'*oxycyanure de mercure* en solution à 1 pour 1.000.

Mais ces corps ne sont pas sans inconvénients et on a pu observer des accidents rénaux au cours de ces essais.

Le *Mercurochrome*, composé de mercure à 26 % et de dibromo fluorescéine, fut essayé par voie intraveineuse; mais c'est un médicament toxique qu'il faut manier avec beaucoup de prudence. D'autre part, il semble avoir donné des résultats surtout sur des méningites à pneumocoques (HILL et SCOTT). En outre, em-

ployé par voie intrarachidienne, il donna un cas de mort après convulsions.

LA QUININE.

On a découvert en Allemagne des produits antiseptiques dérivés de la quinine et il semble que l'*optochine* ait donné à SCHNITZER quelques résultats heureux dans les méningites à streptococcus mucosus.

La *Vuzine*, qui est un autre dérivé récent de la quinine, a été employée par LINCK qui publia en Allemagne, en 1925, quelques succès dans les méningites à streptocoques qu'il attribue à l'action de ce produit. ZIMMERMANN, à Leipzig en 1921, publia un cas de méningite qu'il traita par des injections intralombaires de ce produit.

Néanmoins, quelques auteurs (ALEXANDER, CLAUS) ayant essayé ces deux dernières médications, ne semblent pas en avoir obtenu de succès.

D'autres produits ont été recommandés, tels le *solganol* qui fut employé avec succès par le professeur NEUMANN à Vienne, le *sulfate de cuivre* que l'on emploie en solution de 1 %, et dont on fait des injections intraveineuses de 5 à 10 cm³, et qui a eu des succès dans les septicémies à streptocoques, mais dont on ne peut préciser l'action très efficace sur les méningites.

Mais il semble que les deux corps qui ont eu le plus de succès dans le traitement des méningites à streptocoques furent bien la *trypaflavine*, et surtout l'*hexaméthylène tétramine*.

LA TRYPAFLAVINE.

Ce produit, encore appelé acriflavine, est un dérivé d'une matière colorante, le jaune d'acridine. Il a été souvent employé dans les infections streptococciques. Les études expérimentales ont prouvé que, dès que les méninges étaient enflammées, elles devenaient perméables à la trypaflavine injectée par voie intraveineuse. De fait, ce produit présente quelque intérêt dans les méningites à streptocoques, mais ses propriétés bactéricides en sont faibles. On peut en faire des injections intraveineuses en employant la solution à 1 ou 2 pour cent à raison de trois injections à deux ou trois jours d'intervalle, la quantité de ces injections étant successivement : 40 c³ pour la première, 30 c³ pour la deuxième, 20 c³ pour la troisième. Si, après la troisième injection, on ne trouve pas d'amélioration, il vaut mieux s'arrêter.

Ce médicament a été utilisé par FLEISCHMANN en solution à 2 % et SPIERS en solution à 0,50 %.

Mais ce produit doit être manié avec beaucoup de précaution, car il est en effet toxique; son élimination se fait par les urines, la peau, les muqueuses, la sueur, la salive, qu'il colore en jaune. D'autre part il sensibilise la peau à la lumière qui peut provoquer ainsi un érythème. Enfin ce produit ne doit pas être employé chez une personne qui présente la moindre azotémie, car il pourrait augmenter fortement cette azotémie et même provoquer la mort.

L'HEXAMÉTHYLÈNE TÉTRAMINE.

Ce produit est resté jusqu'à nos jours, dans le traitement des méningites à streptocoques, le médicament qui a été le plus employé, qui est le plus connu et qui a donné le plus de satisfaction.

Il a été découvert en France sous le nom de *Formine* par MM. BORDET et TRILLAT; il est plus connu sous le terme d'urotropine.

C'est CROWE qui, le premier, montra son activité dans le traitement des méningites. Il expérimenta ce médicament sur des chiens et des lapins.

En ensemençant sur les méninges de ces animaux une culture de streptocoques, il constate que s'il pratique à partir de la 12^e heure des injections d'urotropine intraveineuses répétées toutes les quatre heures, aucune réaction méningée ne se déclare, alors que les animaux témoins meurent après la 24^e heure.

D'autre part, cet auteur prouva aussi que l'urotropine, injectée par voie veineuse pouvait être retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien alors même qu'il n'y avait pas d'altération inflammatoire des méninges.

Néanmoins, les travaux ultérieurs de TETENS HALD ont montré que la quantité d'urotropine qui passait au travers des méninges était infime. D'après cet auteur, en effet, un adulte qui aurait pris 1 gr. d'urotropine présenterait, dans son liquide céphalo-rachidien, que 1/20.000^e à 1/50.000^e de la dose ingérée.

D'autres auteurs se sont succédé dans l'étude expérimentale de l'action thérapeutique de l'urotropine;

ils ont publié des statistiques qui semblent toutes prouver l'action efficace de ce médicament.

Néanmoins, ROSTOCK, qui affirme que l'action de l'urotropine est très grande dans les infections de légère ou moyenne intensité, déclare, ainsi que YOUNG d'ailleurs, que cette action est presque nulle lorsque les animaux ont été infectés par des cultures virulentes de streptocoques.

YOUNG, d'autre part, a prouvé, toujours sur des lapins infectés par une culture de streptocoques, que l'urotropine avait une action préventive nette contre l'infection streptococcique.

Mais jusqu'ici tous les résultats sont des données de laboratoire. Ces résultats, au point de vue clinique, semblent être plus discutés. HINSBERG, en 1926, publia une statistique portant sur les années de 1903 à 1925, où il montre qu'à sa clinique de Breslau, le pourcentage des méningites otogènes guéries a doublé depuis le jour où il emploie systématiquement l'urotropine.

C'est aussi HINSBERG qui a publié cette observation frappante. Il s'agit d'un adulte qui a été opéré de la région ethmoïdale. Après l'opération le malade présente un syndrome méningé net. Il n'y a pas eu de ponction lombaire pratiquée. On ne peut, par conséquent, pas savoir quel est le germe en cause. On donne à ce malade 1 gr. d'urotropine toutes les deux heures du jour, par la bouche, jusqu'au quatrième jour où, une hématurie survenant, on supprime le traitement. Le syndrome méningé qui avait disparu réapparaît. Une fois l'hématurie finie, on reprend le traitement

à la dose de 0 gr. 50 d'urotropine toutes les deux heures du jour, soit 4 gr. par jour. Les signes d'irritation méningée disparaissent jusqu'au neuvième jour où, le malade présentant une nouvelle hématurie, on arrête le traitement. L'infection méningée se manifeste à nouveau, et emporte le malade.

NEUMANN, à Vienne, emploie lui aussi l'urotropine, mais par injections intraveineuses.

Beaucoup d'auteurs sont moins affirmatifs sur l'efficacité de l'urotropine et certains lui reprochent sa toxicité. Il est vraisemblable que l'efficacité varie suivant le mode d'emploi du produit. L'urotropine donnée par la bouche, tout en perdant de son action antiseptique, peut provoquer des troubles intestinaux et rénaux. Les solutions d'urotropine injectées par voie intrarachidienne ne peuvent point avoir une efficacité très grande car cette voie ne peut donner à ce médicament qu'une diffusion insuffisante.

D'autre part, ces résultats obtenus par ce médicament, ne peuvent être que très variables suivant les auteurs car les doses données au malade diffèrent beaucoup dans leur quantité. Certains auteurs ont donné des doses quotidiennes pouvant aller jusqu'à 12 grammes. Il semble bien que de telles quantités aient provoqué des accidents graves, par exemple des néphrites.

Pour MOULONGUET, on pourra sans inconvénients, à la condition de surveiller les urines, donner une dose de 7 à 8 gr. par jour d'une solution à 40 %. Pour la plupart des auteurs, la voie idéale pour donner ce mé-

dicament est la voie intraveineuse puisque les méninges, même saines, sont perméables à l'urotropine.

En France, l'urotropine se trouve employée sous forme d'uroformine et d'urométine qui sont des produits spécialisés contenant une solution d'hexaméthylène tétramine pure à 25 % et, d'après MOULONGUET, on pourra sans inconvénients faire toutes les six heures une injection intraveineuse de 6 à 7 centimètres cubes de ces produits pour donner au malade une dose efficace et non toxique.

On fabrique aussi en France un autre produit qui est un composé iodobenzométhylé de l'hexaméthylène tétramine qui paraît jouir des mêmes qualités antiseptiques (Septicémine).

En résumé, de cette énumération de produits, seule l'hexaméthylène tétramine semble avoir une action antistreptococcique certaine; c'est le seul qui ait une diffusibilité suffisante pour passer rapidement dans le liquide céphalo-rachidien en l'administrant par voie intraveineuse; c'est le seul, avec la trypaflavine, pour lequel une méninge même saine se trouve être perméable mais il a sur la trypaflavine cette supériorité d'une toxicité moins dangereuse.

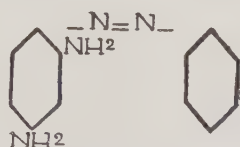
Néanmoins si son action antistreptococcique est très nette au laboratoire, il semble bien n'avoir en clinique qu'un pouvoir bactéricide très faible et ne donner de résultats que tout à fait irréguliers et peu nets.

CHIMIOThERAPIE NON SPECIFIQUE

Devant la carence de la chimiothérapie non spécifique, devant l'insuffisance aussi de la sérothérapie qui tout en étant spécifique se heurte à des difficultés énormes, dues principalement à la multiplicité des races de streptocoques, on a essayé de trouver un produit chimique qui serait antistreptococcique.

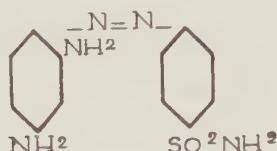
ERLICH, à la suite de ses nombreux travaux, avait bien trouvé l'action spécifique de l'arsenic et du bismuth dans les affections à protozoaires. D'autres auteurs ont continué dans cette voie et c'est GÉRARD DOMAGK, à la suite des recherches qu'il fit avec les chimistes MIETZCH et KLARER, qui découvrit, en 1932, le pouvoir spécialement antistreptococcique de la sulfamidochrysoïdine.

La Chrysoïdine, matière colorante déjà connue :



ne possédait qu'un pouvoir curatif faible, l'introduction d'un groupement sulfamido ($\text{SO}_2\text{—NH}_2$) en position para, par rapport au groupe azoïque en augmente

considérablement l'activité thérapeutique. DOMAGK a obtenu ainsi le corps suivant :



C'est le sulfamidochrysoïdine, ce corps est appelé par les Allemands prontosil.

DOMAGK expérimente ce produit sur des souris infectées par les cultures de streptocoques. Il obtient 60 pour 100 de guérisons des souris infectées dont les témoins meurent en 24 et 48 heures. Il fit alors connaître son produit dans la presse allemande, où il publie les résultats des applications cliniques faites avec KLEE et ROMER dans les angines à streptocoques et SCHRENS dans l'érysipèle.

Dès ce moment LEVADITI et VEISMAN, en France, reprennent les travaux de DOMAGK, étudient et expérimentent le prontosil, sulfamidochrysoïdine d'origine allemande, et le rubiazol, composé français identique. Les deux auteurs confirment les résultats obtenus par DOMAGK sur les souris infectées par une culture de streptocoques. Ces deux auteurs montrent ensuite que la sulfamidochrysoïdine n'a pas d'action « in vitro ». D'après eux le produit sensibiliserait le streptocoque aux moyens défensifs que possède l'organisme. D'autre part la sulfamidochrysoïdine neutraliserait les leucocydines, toxines sécrétées par le streptocoque, qui s'opposent à l'action bactéricide des phagocytes.

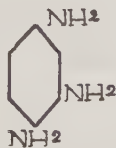
M. et Mme TRÉFOUEL, avec NITTI et BOVET dans les

laboratoires de l'Institut Pasteur de Paris, sous la direction de FOURNEAU, étudiant eux aussi les caractères de la sulfamidochrysoïdine, montrent que la qualité de substance colorante ne joue aucun rôle dans le pouvoir antistreptococcique de ce corps. Ils isolent un corps incolore, le paramino-phényl-sulfamide :



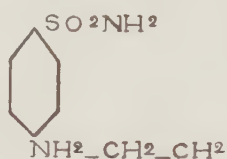
Ils montrent que ce corps est doué d'une action antistreptococcique et que la sulfamidochrysoïdine n'agit que par l'intermédiaire du paramido-phényl-sulfamide auquel il donne naissance en se réduisant dans l'organisme.

D'autre part des auteurs montrent que dans cette réduction la sulfamidochrysoïdine doit libérer dans l'organisme à côté de la sulfamide, un autre corps, le triaminobenzène.



Ce nouveau corps a la faculté de sensibiliser les animaux d'expérience, et si l'on donne à nouveau de la sulfamidochrysoïdine à des animaux ainsi sensibilisés, ils présentent des réactions d'intolérance violente.

MM. GOISSEDET, DESPOID, GALLIAT et MEYER, reprenant à leur tour ces travaux, ont apporté le résultat de leurs expériences sur le noyau de paramino-phénylsulfamide découvert par TRÉFOUEL. Prenant ce corps, ils le copulent avec de l'aldéhyde benzilique et obtiennent le corps suivant :

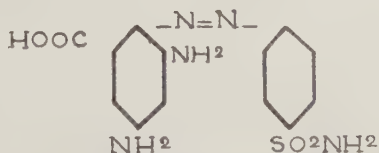


C'est le benzyl amino-benzène-para-sulfamide encore appelé 46 RP. Ce corps n'est donc plus un azoïque, il n'est pas un colorant. Son expérimentation dans les laboratoires a montré qu'il avait une action anti-streptococcique très nette. C'est un corps qui est beaucoup plus facile à manier, dans la thérapeutique; il ne provoque pas de coloration des muqueuses et de la peau, il ne donne pas de troubles digestifs et urinaires, il ne donne pas de réactions comme pouvait en donner la sulfamido-chrysoïdine.

Ce corps, spécialisé en France sous le nom de septazine, a donné en clinique des résultats fort appréciables comme nous pourrions le préciser dans la suite de cette étude.

GLEY et GIRARD étudient à leur tour les caractères de la sulfamido-chrysoïdine; ils pensent aussi que celle-ci ne peut agir qu'en se dédoublant en paramino-phénylsulfamine, et en triamino-benzène. Mais ils pensent que si c'est le premier moyen qui est nette-

ment antistreptococcique, le second noyau est susceptible de changer notablement l'action de la paraminophényl-sulfamide. Ils étudient ensuite 14 corps dérivés de la sulfamidochrysoïdine ou de la paraminophényl-sulfamide et, d'après eux, aucun de ces corps n'a d'action antistreptococcique supérieure à la sulfamidochrysoïdine, sauf le dérivé carboxylé de cette dernière, l'acide 4'-Sulfamido-Phenyl-Azo-2-4-6-benzoïque.



GLEY et GIRARD, comparant l'action de ce nouveau dérivé à l'action de la sulfamidochrysoïdine, trouvent que sa puissance antistreptococcique est le double.

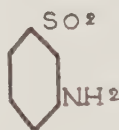
Le protocole de nouvelles expériences, donnait au troisième jour de l'infection streptococcique provoquée chez la souris une mortalité de 100 pour 100 chez les souris témoins, une mortalité de 62 pour 100 chez les souris traitées par la sulfamido-chrysoïdine, une mortalité de 34 pour 100 chez les souris traitées par le nouveau dérivé, qu'ils appellent dérivé azoïque 4. Ce nouveau corps est le rubiazol B ou Pronto-sil S.

D'autres auteurs ont essayé de préciser les conditions dans lesquelles se faisait la réduction de la sulfamidochrysoïdine, et l'on a pu montrer (KELLNER) que la sulfamidochrysoïdine, administrée par voie parentérale, chez les animaux, ne subissait qu'une réduction

tion tout à fait incomplète; que d'autre par la sulfamido-chrysoïdine, quand elle était donnée à l'animal par la bouche, pouvait subir dans les voies digestives de ce dernier une réduction complète; enfin chez l'homme, il semble bien que c'est lorsqu'on administre la sulfamido-chrysoïdine, par la bouche, que celle-ci se réduit le plus complètement en paramino-phényl-sulfamide et en triamino-benzène. Cette réduction se ferait sous l'action des fermentations intestinales.

Ainsi donc, à travers cette étude qui nous permet de connaître l'histoire et aussi la nature de la sulfamido-chrysoïdine (prontosil ou rubiazol) nous pouvons voir que, malgré quelques petites divergences, tous les auteurs se trouvent d'accord sur le fait que le noyau actif de la sulfamido-chrysoïdine ou de ses dérivés se trouve être le paramino-phényl-sulfamide.

Ce produit :



encore appelé 1.162 F, a prouvé son pouvoir protecteur dans les infections aiguës à streptocoques provoquées chez des souris blanches et des lapins.

On a étudié sa toxicité. Les auteurs ont trouvé que la dose supportée était de 0 p. 10 pour une souris de 20 gr. et que chez les lapins, elle était de 2 gr. par kilogramme de lapin. La dose curative du produit est de 20 à 50 fois inférieure à sa dose toxique mais on doit noter

que, dans certains dérivés incolores du sulfamide, la toxicité est moins élevée, telle la parabenzolamino-benzine-sulfamide de Goissedet (septazine).

L'élimination de ce corps se fait très rapidement. Son passage dans l'économie est de courte durée, son action est donc aussi brève. MARSHALL, KENDALL, EMERSON, CUTTING ont administré du sulfamide par voie buccale; ils ont montré que ce produit se retrouve dans le sang et que sa concentration maximum y est atteinte de la troisième à la quatrième heure après l'ingestion; enfin que 24 heures après l'ingestion la totalité du produit est éliminée par les urines et qu'il n'en reste plus dans le sang.

De ces constatations, on doit tirer, au point de vue clinique, que ce médicament devra être employé par doses fractionnées, et souvent répétées, par exemple, toutes les trois au quatre heures.

D'autre part, le fait que ce produit ne s'accumule pas est intéressant car les animaux qui, ayant été précédemment infectés au streptocoque et guéris par le sulfamide, peuvent être réinfectés et pourront être soignés par le sulfamide aussi énergiquement et avec autant de succès que la première fois.

MARSHALL a montré d'autre part que les méninges, même saines, étaient perméables au sulfamide et que le corps, administré par la bouche pouvait être retrouvé non seulement dans le sang, mais aussi dans le liquide céphalo-rachidien à une concentration presque égale.

BUTTLE, faisant les mêmes expériences, chez un lapin recevant 3 gr. de sulfamide par la bouche, trouve 23 mmgr. par cc. du même produit dans le sang.

En France, M. HALPERN trouve dans le liquide céphalo-rachidien d'un malade qui reçoit 4 comprimés par jour de sulfamide, 1 mmgr. pour cent du produit.

D'autre part, des malades traités par la sulfamidochrysoïdine par des auteurs français, n'ont-ils pas, eux aussi montré une coloration ocre de leur liquide céphalo-rachidien ?

Le mode d'action de la paramino-benzène sulfamide n'a pas encore été bien précisé, néanmoins, COLEBROCH, BUTTLE et O'MEARA (*Lancet*, 1936) ont montré que, au laboratoire, dans certaines conditions expérimentales, et en présence de germes assez peu nombreux, le sulfamide est nettement antistreptococcique « in vitro » et « in vivo » ; nous avons vu que la sulfamidochrysoïdine ne l'était pas « in vitro » mais « in vivo ». D'autre part les mêmes auteurs ont montré que le sang des animaux et des malades traités était lui aussi nettement antistreptococcique « in vitro ».

En résumé, cette étude nous a mis en présence d'un corps dont l'activité paraît bien être antistreptococcique. Le pouvoir protecteur de la sulfamidochrysoïdine chez l'animal est très élevé mais il est inférieur à celui de la sulfamide. D'autre part la toxicité du sulfamide (BUTTLE) paraît être bien inférieure à celle du pron-tosil et du rubiazol (deux fois moins). Nous ne devons

pas oublier en effet que ces deux corps peuvent donner des réactions d'intolérance, quelques réactions ont, en effet, été observées: une des plus récentes, est celle publiée par SEZARY et FRIEDMANN. Or nous savons que les réactions d'intolérance ne sont pas dues au noyau spécifiquement antistreptococcique du produit, mais à la mise en liberté d'une amine (triaminobenzène) au moment de la réduction de la sulfamidochrysoïdine dans l'organisme.

Pour MM. NITTI et SIMON, « il est illogique d'employer un composant coloré qui n'agit qu'en libérant dans l'organisme un corps, seul actif, et incolore et surtout bien toléré. »

Il semble bien en effet que l'on doive aujourd'hui employer un corps qui présente moins de toxicité que la sulfamido-chrysoïdine. La sulfamido-chrysoïdine a rendu beaucoup de services, mais il est certain aussi qu'elle a provoqué des réactions qui parfois ont été violentes. Ainsi a-t-on actuellement tendance à vouloir employer le para-amino-phényl-sulfamide sous forme de chlorhydrate.

En Allemagne, on a reconnu aussi les avantages que pouvait présenter ce corps et les chimistes y fabriquent maintenant le prontosil album, qui est un corps identique en 1162 F français.

D'autres auteurs en France (BLOCH-MICHEL et CONTE) abandonnant la sulfamido-chrysoïdine, ont déjà employé le benzylamino-benzène para-sulfamide qu'ils jugent bien supérieur.

En pratique, dans cette étude où nous voudrions montrer les avantages de la chimiothérapie spécifique dans le traitement des méningites à streptococques, nous ne pouvons pas insister sur les beaux résultats que cette méthode a apportés dans les affections autres que celles qui nous occupent ici. Les résultats ont été publiés et on pourra facilement les trouver dans la presse aussi bien en France qu'à l'étranger.

Nous allons maintenant donner quelques observations de malades chez lesquels on a pu employer, d'une part les dérivés colorés, d'autre par les dérivés incolores.

OBSERVATIONS

Obs. 1. — Br... Paul, âgé de 14 ans, entre à l'hôpital Bon-Secours le 11 novembre 1936, pour une méningite aiguë ologène.

Dans les antécédents de ce malade, on ne trouve rien de particulier. Ce malade n'a jamais rien eu du côté de ses oreilles. Le père et la mère sont en bonne santé.

Cet enfant a commencé à se trouver fatigué huit jours auparavant. Il s'agissait de simples courbatures fébriles qui, tout d'abord, n'ont pas arrêté ce jeune garçon dans son travail. Puis, subitement, il se mit à souffrir de son oreille gauche, sa température s'est élevée, il est obligé de s'aliter.

Le médecin appelé fait venir un otologiste en consultation qui juge nécessaire de pratiquer une paracentèse; elle donne jour à une sérosité louche. Le soir, le malade se trouve soulagé, la température baisse, la nuit est bonne.

Le lendemain la suppuration est abondante, on continue le traitement local : glycérine phéniquée dans le conduit auditif, huiles antiseptiques dans les narines, pansements rétro-auriculaires.

Le quatrième jour après la paracentèse, subitement le jeune malade se met à souffrir de sa tête, la température s'élève, le malade vomit, l'otologiste appelé, constatant la présence d'une réaction méningée nette, envoie le petit malade à l'hôpital.

A son arrivée, le malade est examiné. On le trouve dans son lit. maigre et agité. Il se plaint de sa tête, ses

douleurs occupent tout le crâne, mais semblent plus violentes du côté gauche. D'autre part, le malade peut préciser qu'il a par moment des douleurs plus vives qui irradient vers le maxillaire supérieur gauche. On constate chez lui une photophobie intense, une hyperesthésie cutanée telle qu'il gémit au moindre contact, des contractions marquées : la nuque est raide, le Kernig est très net. Les réflexes sont vifs, on ne constate pas de Babinski. L'examen local montre, après nettoyage du conduit, un tympan incisé permettant un bon drainage. Il n'y a pas de chute du conduit. La pression de la mastoïde est douloureuse au niveau de l'antre et de la pointe. Le pharynx est rouge. On ne constate pas de signes oculaires. L'examen du cœur ne révèle rien d'anormal. Au point de vue pulmonaire, on ne trouve rien non plus. La température est à ce moment de 39° (c'est le matin).

Devant une réaction méningée aussi nette et un tableau aussi sombre, on décide d'intervenir immédiatement (Dr TRUFFERT). On pratique sous anesthésie générale au chloroforme une trépanation mastoïdienne classique. On constate que la mastoïde est diploïque. On trouve des lésions profondes et hautes, périlabyrinthiques. On découvre la méninge qui est saine, on ouvre l'attique.

On pratique un tamponnement non serré de la cavité par une mèche à l'iodoforme. Profitant du sommeil de l'enfant, il lui est fait une ponction lombaire, laquelle donne issue à un liquide hypertendu et très louche.

Le malade est soumis à un traitement médical rigoureux ; à partir de ce jour, on lui fait une piqûre intra-veineuse de septicémie quotidienne et on lui donne 6 comprimés par jour de rubiazol.

Le lendemain, 12 novembre, l'état de l'enfant semble s'être légèrement amélioré ; la température a baissé. Néanmoins, il persiste encore une forte agitation, une hyperesthésie cutanée, qui rendent difficiles les soins.

On reçoit ce jour-là le résultat du laboratoire qui montre à l'examen du liquide céphalo-rachidien :

1° Albumine : 0,45.

2° Cytologie : globules blancs 3.300 par mm³; lymphocytes et mononucléaires : 26 %; polynucléaires : 74 %.

3° L'examen direct du culot de centrifugation après coloration par Ziehl et Gram : Streptocoques; pas de bacilles de Koch.

Le 13 novembre, la journée est bonne; le malade a bien dormi la nuit précédente. L'agitation diminue. On observe encore un peu de raideur de la nuque et un Kernig faible. L'hyperesthésie cutanée demeure; les céphalées diminuent. La température, le matin et le soir, est à 37°8.

Ce jour-là est pratiquée une nouvelle ponction lombaire. Le liquide envoyé au laboratoire donne les résultats suivants :

Examen de liquide céphalo-rachidien :

1° *Cytologie* : globules blancs : 1.140 par mm³.

Lymphocytes et mononucléaires : 48 %.

Polynucléaires : 52 %.

Les polynucléaires sont plus ou moins altérés.

2° Examen bactériologique du culot de centrifugation : on ne trouve pas d'éléments microbiens.

Au point de vue thérapeutique, on continue une piqûre de septicémie (5 cc.) intraveineuse par jour; on donne toujours 6 comprimés de rubiazol et on ajoute une piqûre sous-cutanée de 20 cm³ de sérum antistreptococcique de Vincent.

Dans les trois jours qui suivent, l'état du malade est stationnaire : néanmoins on constate que le syndrome méningé a bien diminué.

Le 16 novembre, la température qui était jusque là au-dessous de 38° montre à 38°4. Une ponction lombaire

est pratiquée et l'examen du liquide céphalo-rachidien nous donne le résultat suivant :

Globules blancs : 160 par mm³.

Lymphocytes et mononucléaires : 75 %.

Polynucléaires : 25 %.

Néanmoins, on peut constater que tous les signes d'irritation méningée disparaissent : il n'y a plus de raideur de la nuque, ni de Kernig. L'enfant est nettement mieux, il est plus lucide, se plaint beaucoup moins de sa tête. Il boit abondamment, ses urines sont normales, mais hautes en couleur. Le soir, la température descend à 37°3.

Le lendemain, 17 novembre, cet état beaucoup plus favorable ne fait que se consolider. On cesse ce jour-là la sérothérapie antistreptococcique dont le malade, par suite de circonstances fortuites, n'a reçu que 5 piqûres de 20 cc. On pratique pendant quelques jours encore une piqûre intraveineuse de septicémine (5 cc.) que l'on abandonne bientôt pour ne plus continuer que le traitement par le rubiazol à la dose de six comprimés par jour, soit un comprimé toutes les heures.

Dans les jours qui suivent, le malade évolue vers une guérison qui s'avère de jour en jour plus certaine. Des ponctions lombaires sont pratiquées qui montrent le retour progressif du liquide céphalo-rachidien vers un état se rapprochant de la normale.

15 novembre, liquide céphalo-rachidien :

Examen cytologique : globules blancs : 160 mm³.

Lymphocytes et mononucléaires : 75 %.

Polynucléaires : 25 %.

Examen bactériologique :

Absence d'éléments microbiens.

23 novembre, *examen cytologique* :

Globules blancs : 36,5 par mm³.

Leucocytes et mononucléaires : 92,5 %.

Polynucléaires : 7,5 %.

Examen bactériologique :

Absence d'éléments microbiens.

28 novembre, *examen cytologique :*

Globules blancs : 20 par mm³.

Lymphocytes : 36 %.

Polynucléaires : 4 %.

Examen bactériologique :

Absence d'éléments microbiens.

Le petit malade est sorti le 29 novembre de l'hôpital. Il a continué chez lui à prendre du rubiazol pendant trois semaines à un mois, comme nous le lui avons conseillé, à la dose de 6, puis 4 comprimés par jour, à titre, pour ainsi dire, de traitement de consolidation.

Depuis un an, cet enfant vient nous revoir périodiquement et son état florissant peut témoigner actuellement de sa guérison.

(*Observation prise dans le service du Docteur TRUFERT, à l'hôpital Bon-Secours.*)

Obs. 2. — Du... Jean, 16 ans, comptable.

Aux premiers jours d'août, le malade avait présenté une légère fatigue, une courbature fébrile, des douleurs pharyngées, et de la toux.

Son médecin, appelé, lui constate une angine rouge, légère, sans plus. A la suite des soins, le malade va mieux, prend des vacances à la campagne. Revenu à Paris, il reprend son travail de comptable et même une vie normale sans aucun trouble.

29 août. — Le malade présente des céphalées violentes, des courbatures, une fatigue telle qu'il se couche. La température le soir est à 38°5.

30 août. — Les céphalées augmentent, le malade garde le lit, la température monte à 39°5. Un médecin appelé

constate un pharynx rouge, œdématié et rien d'autre à l'examen objectif.

31 août. — Douleurs de l'oreille droite très vives. Les céphalées persistent, augmentent, sont rebelles à la thérapeutique ordinaire, mais le malade accuse ce jour-là une photophobie intense, se couche en chien de fusil, refuse la nourriture. Le médecin appelé constate que l'oreille droite suppure.

1^{er} septembre. — Ce jour-là, la température est en plateau à 40°. Le malade est couché en chien de fusil, tournant le dos à la lumière et présente une photophobie intense. Les céphalées persistent et paraissent plus vives dans l'hémicrane droit.

On note des signes d'irritation méningée nets : la raideur de la nuque, un Kernig prononcé. Le malade ne présente pas de vomissements mais refuse la nourriture. L'examen du rhino-pharynx montre une rougeur et un œdème diffus.

L'examen otoscopique du côté droit montre un écoulement de pus abondant, rendu très difficile par la douleur il montre aussi, après assèchement du conduit, un gros furoncle de la paroi postérieure très douloureux au contact, se drainant bien. On ne peut pas voir le tympan.

Du côté gauche, l'examen otoscopique montre un tympan normal.

On continue le traitement par les bains d'alcool dans l'oreille, des pansements locaux à l'antiphlogystine et la désinfection du rhino-pharynx.

3 septembre. — Le malade entre dans le service d'O. R. L. de l'hôpital Bon-Secours.

On se trouve en présence d'un enfant de 16 ans, mais petit et très chétif, fortement amaigri, de teint plombé. Dans ses antécédents, on trouve une rougeole, une coque-

luche, de la folliculite tenace, des furoncles à répétition mais pas de passé auriculaire.

Il présente des signes de réaction méningée très nets : couché en chien de fusil, il tourne le dos à la lumière, présente une photophobie intense. On lui trouve une raideur de la nuque marquée un signe de Kernig des plus nets. Les réflexes tendineux sont un peu vifs. On ne trouve pas de signe de Babinski. Le ventre, en bateau, est souple. On ne trouve pas les raies méningitiques de Trousseau. Pas de signes oculaires.

L'auscultation pulmonaire ne révèle rien. Non plus que l'auscultation du cœur.

La température est à 40°6. Le pouls, aux environs de 100, est dissocié.

L'examen du rhino-pharynx, le montre toujours très rouge. L'examen otoscopique montre, en effet, à droite, un gros furoncle de la paroi postérieure du conduit avec une suppuration abondante. Après assèchement du conduit, on ne peut pas voir le tympan, la pression de la mastoïde n'est pas douloureuse. A gauche, l'examen otoscopique ne montre rien.

Les urines sont normales.

On ajoute au traitement, jusqu'ici appliqué, huit comprimés de rubiazol par jour et une piqûre de septicémine intra-veineuse quotidienne.

Le lendemain matin, la température baisse et demeure au-dessous de 39° jusqu'au 6 septembre au soir, la température remontant à 40°5, on décide de pratiquer une ponction lombaire, mais sous anesthésie générale, car le malade hurle et se débat dès qu'on l'approche.

Le liquide céphalo-rachidien est hypertendu. On constate à la pression des jugulaires qu'il n'y a pas de blocage. Le liquide est très louche.

Au laboratoire, on trouve du streptocoque, des polynucléaires nombreux et intacts.

7 septembre. — Le tableau clinique ne change pas, tous les signes objectifs persistent. L'oreille droite coule abondamment.

On décide d'intervenir et de pratiquer un évidement pétro-mastoïdien droit.

On constate la présence de sérosité dans quelques cellules mais on ne trouve pas de lésions ostéitiques. Le sinus est mis à découvert, il a l'air sain.

On laisse tout ouvert, on met un drain, des mèches et on pratique des lavages.

Après l'intervention, le tableau clinique est en légère régression, la température descend. Le quatrième jour, elle est à 37°2.

Mais la reprise de la température est immédiate et dans les jours qui suivent on constate des mouvements ascensionnels aux environs de 40°, accompagnés chaque fois d'une exagération des symptômes d'irritation méningée.

On continue évidemment le traitement médical : rubiazol (8 comprimés par jour) et la septicémine intraveineuse.

Au moment du deuxième clocher ascensionnel, le 24 septembre, on pratique une ponction lombaire. On retire un liquide très louche, hypertendu sans blocage.

Au laboratoire on y trouve :

Polynucléaires intacts.

Pas de germes à l'examen direct ni à la culture.

On ne fait plus de septicémine, car le malade est de plus en plus difficile. On remplace le rubiazol par le sulfamide (néo-coccy) à raison de six comprimés par jour.

Au troisième clocher, le 26 septembre, on pratique une hémoculture qui révèle la présence de streptocoques dans le sang.

Enfin, le 30 septembre, la température ayant baissé, on se décide à achever l'évidement pétro-mastoïdien, on

pratique une mise à nu très large du sinus. On ponctionne le sinus et avec le sang ainsi obtenu, on fera pratiquer une hémoculture qui reviendra négative. Enfin on termine l'opération par une plastique large du pavillon.

La température n'a cessé de décroître, dans les jours qui suivent.

3 novembre : la température est normale.

Le malade est sorti de l'hôpital le 17 novembre, après trois semaines d'apyrexie totale; depuis cette date il vient nous voir périodiquement et il peut mener actuellement une vie normale.

(Observation prise dans le service du Docteur TRUFFERT, à l'Hôpital Bon-Secours.)

On pourra remarquer, au sujet de cette observation, que l'on a abandonné au milieu du traitement la sulfamido-chrysoïdine pour donner du sulfamide.

Mais il est à remarquer, et c'est surtout sur ce fait que l'auteur insiste, qu'il s'agit beaucoup plus ici d'une septicémie streptococcique d'origine rhino-pharyngée (hémoculture positive) avec une double localisation, d'une part localisation otitique, d'autre part localisation méningée sans que l'on puisse en affirmer les relations de cause à effet.

Déjà Victor HUTINEL disait dans son *Traité des maladies des enfants* « l'origine des méningites au cours des maladies infectieuses et à l'autopsie desquelles on trouve du pus dans les deux oreilles », peut être discutée « l'infection des méninges a-t-elle été précédée d'une étape auriculaire ou bien n'y a-t-il alors qu'une simple coexistence d'otite et de ménin-

gite ? Il est impossible de résoudre une telle question. »

De nombreux auteurs ont été frappés par ce fait. BALDENWECK disait récemment à la Société d'O.R.L. de Paris, au cours d'une discussion au sujet des méningites otogènes qui paraissent être primitives : « Je crois que, dans la plupart de ces cas, il doit y avoir une infection d'emblée générale, peut-être même une infection sanguine dont la méningite est une manifestation, et dont l'otite est une autre manifestation ».

TRUFFERT, au sujet de la deuxième observation rapportée ici, pense que l'on doit distinguer formellement les méningites aiguës qui accompagnent des otites aiguës des méningites qui surviennent chez des malades porteurs d'otorrhée chronique. Pour lui, les premières sont une manifestation de ce que l'on pourrait appeler la maladie streptococcique et peuvent être très favorablement influencées après trépanation mastoïdienne, au besoin par le traitement médical et en particulier par la chimiothérapie. Tandis que les secondes sont d'ordre purement chirurgical, ne peuvent réagir que très peu au traitement médical et sont d'un pronostic autrement plus sombre.

Obs. 3. — M. Chas... Mar., 46 ans, peintre en bâtiment, parfaitement sobre, sans aucun antécédent autre qu'une néphrite en 1919 (?).

Entre le 23 mai 1935, à l'hôpital Saint-Antoine.

Depuis quatre jours, il est atteint de courbature fébrile grippale.

Le 22 mai au soir apparaît un otalgie gauche, et dans

le courant de la nuit, spontanément, l'oreille se met à saigner, assez abondamment, puisque trois cotons sont successivement souillés de sang. La douleur auriculaire est un peu calmée.

A l'entrée à l'hôpital, le malade a 39°8. Il est très abattu. Le conduit auriculaire, côté gauche, est rempli de sang; après un nettoyage fort douloureux, on le voit rempli de grosses phlyctènes hémorragiques qui masquent presque complètement le tympan. Au fond du conduit une gouttelette purulente est animée de pulsations. Diagnostic : otite phlycténulaire avec perforation spontanée. Pas de réaction mastoïdienne. O. D. normale. Désinfection rhino-pharyngée. Bain de sérum dans l'oreille gauche.

24 et 25 mai, la température tombe entre 37 et 38°. Le malade ne souffre pas. Sommeil normal, les phlyctènes s'affaissent. L'écoulement purulent est modéré.

26 mai, la température monte à 39°, apparition d'une otalgie droite.

27 mai, malade très abattu. Température à 40°8. Dans l'oreille droite, apparition de phlyctènes hémorragiques saignant spontanément. Le tableau est le même que celui présenté par l'oreille gauche quatre jours auparavant. Il n'y a cependant pas de pulsations dans le fond du conduit. Pas de douleurs mastoïdiennes.

Du côté gauche, le conduit est entièrement libéré. L'écoulement est insignifiant. Le tympan ne bombe pas, sa coloration est presque normale. La perforation est minuscule.

Même thérapeutique que précédemment.

Du 28 mai au 1^{er} juin : localement la situation s'améliore rapidement. L'écoulement sanglant à droite, purulent à gauche, se tarit. Le malade ne souffre pas. Il n'y a aucune réaction mastoïdienne.

Au point de vue général, au contraire, la situation

s'aggrave; la température oscille entre 39° et 40°. Le malade est de plus en plus prostré; il est sub-ictérique; le foie déborde les fausses côtes; il y a des traces d'albumine dans les urines; quelques râles crépitants à l'auscultation.

Considérant que l'épisode auriculaire est à peu près terminé, on décide d'envoyer le malade dans un service de médecine, dont il paraît relever maintenant, beaucoup plus que du service d'otologie. Le malade entre dans le service du Docteur RAMOND.

2 juin : état général très grave; le malade est dans un état de torpeur voisin du coma.

Température aux environs de 39°. Apparition des premiers signes méningés : céphalée, raideur de nuque, Kernig.

3 juin : le matin la température tombe à 37°3, les signes méningés se précisent. Subcoma. Dans la matinée, apparition d'une crise bravais-jacksonienne à début brachial droit. La crise terminée, on note que le côté droit du corps présente une hémiparésie flasque avec abolition des réflexes tendineux et réflexe cutané plantaire en extension.

Dans l'après-midi, deux nouvelles crises épileptiformes se produisent, la première encore localisée au côté droit, la seconde généralisée. Température 40°3.

Ponction lombaire : tension (couchée) 65, pas de blocage d'un côté ni de l'autre; liquide louche :

Albumine : 1 gramme.

Éléments cellulaires : 92 (prédominance lymphocytaire).

A l'examen direct : cocci en courtes chaînettes.

Culture : streptocoques hémolytiques.

Une hémoculture ne donne pas de résultats valables ayant été souillée.

Injection de septicémine intra-veineuse.

Le 4 juin, le malade est dans un état de demi-torpeur, il obéit néanmoins à certains ordres. Température 40°4. Pouls 110-120.

Raideur de la nuque considérable.

Kernig relativement moins accentué que la raideur de la nuque.

Les réflexes tendineux sont égaux des deux côtés et plutôt faibles.

Réflexe crémastérien présent.

Réflexe plantaire en flexion intense. Mais un examen antérieur a montré à droite du Babinski.

Hypotonie considérable de toute la moitié droite du corps. Les membres soulevés retombent lourdement sur le plan du lit. Dans la flexion passive de l'avant-bras sur le bras et de la jambe sur la cuisse du côté droit. L'hypotonie est très manifeste. De l'autre côté, rien de semblable. Pour l'articulation du poignet pas d'hyperflexion.

Le malade ne remue que le côté gauche du corps, bien que parfois il esquisse des mouvements à droite prouvant que ce côté n'est pas paralysé. Pas de réponse aux commandements.

Déviation conjuguée de la tête et surtout des yeux vers la gauche, mais mobilité du regard conservée dans tous les sens. Le malade obéit quand on lui demande de regarder dans un sens.

Pas de nystagmus. Pas de paralysie oculo-motrice. Pas de P. faciale.

Pupilles égales, régulières, en myosis très léger (normal).

Ponction lombaire dans la soirée. Tension (malade couché) 45, pas de blocage d'un côté ni de l'autre (élévation + 5).

Le liquide est louche. Albumine 1 gr. 10, il contient uniquement de nombreux polynucléaires, non altérés.

Examen direct : cocci en chaînettes.

Culture : streptocoques hémolytiques.

Formule sanguine :

Globules rouges : 3.600.000.

Globules blancs : 7.200.

Hémoglobine : 80 %.

Polyneutro : 85 %.

Lymphocytes : 3 %.

Moyens mono : 8.

Grands mono : 4.

Le malade qui avait reçu le matin une injection intraveineuse de septicémine, est mis au traitement par le rubiazol qui sera seul poursuivi. Il reçoit ce jour 20 cc. le matin, et 20 cc. de rubiazol intraveineux, et en outre, par la bouche, six comprimés de 0 gr. 25.

5 juin, amélioration considérable, la température à fait une brusque chute à 38° (matin et soir) le malade sort de sa torpeur. Même traitement que la veille, exclusivement par le Rubiazol.

6 juin, la température descend à 37°7 le matin, 37°3 le soir. Même médication.

7 juin, température 37°7 le matin, 37°4 le soir.

Ponction lombaire. Tension 35 sans blocage. Albumine 0,50, éléments cellulaires 13 polynucléaires, non altérés. Pas de germes, ni à l'examen direct, ni à la culture. Même traitement.

8 juin, malade parfaitement conscient, ne se plaignant pas de rien. Température 37° et 38°. Raideur de la nuque et Kernig très marqués.

Réflexe plantaire en flexion.

Réflexes tendineux peu accentués.

Disparition de la déviation conjuguée.

Hypotonie toujours marquée dans le membre supérieur et inférieur droit, mais seulement dans la flexion. Pour le ballottement, pas de différence.

Pupilles normales et réagissant bien.

Peut-être légère hypoesthésie de la cornée droite.

Nystagmus dans l'abduction extrême vers la droite.
Vers la gauche rien.

Epreuve calorique à gauche, nystagmus intense immédiat, prolongé, sans vertige particulier. Epreuve calorique à droite, nystagmus beaucoup moins intense.

9-10 juin. L'amélioration persiste. Traitement : 20 cc. de rubiazol intra-veineux. 6 comprimés.

11 juin. Excellent état général, malgré un amaigrissement notable. Le malade ne se plaint que des piqûres de la P. L.

Signes identiques à l'examen antérieur pour ce qui est du Kernig et de la raideur de la nuque, toujours très marqués.

Hypoesthésie cornéenne douteuse.

Outre le nystagmus droit, apparition de quelques secousses dans l'extrême abduction gauche.

P. L. couché, tension 40, compression bilatérale 50, compression à gauche 45, compression à droite 42-43. Le liquide coule avec une extrême lenteur. Liquide clair. Albumine 0,60. 25 lymphocytes, pas de polynucléaires; pas de microbes, ni à l'examen, ni à la culture.

Formule sanguine :

Globules rouges : 3.630.000.

Globules blancs : 7.200.

Hémoglobine : 75 %.

Polynucléaires neutr. : 75 %.

Polynucléaires éosi. : 1 %.

Lympho : 2.

Moyens mono : 20.

Grands mono : 2.

Même traitement que la veille.

12-13-14 juin, l'amélioration se maintient. On sup-

prime le rubiazol intraveineux. Les 6 comprimés quotidiens de 0,25 de rubiazol continuent d'être donnés.

15 juin très bon état général, seulement céphalée et vertiges. Raideur de nuque et Kernig en diminution. Nystagmus identique.

P. L. tension 45, sans blocage. Du côté gauche, la descente du manomètre se fait un peu moins vite qu'à droite. Albumine 0,31. 25 lymphocytes.

La température se maintient à 37°. L'état général est excellent. Seuls subsistent un peu de raideur de nuque et de Kernig.

Le 17 juin, on cesse toute médication.

Le 20 juin, ponction lombaire. Tension 50. Albumine: 1 gramme. Cytolo.: 29 éléments (polyn. et lympho.). Culture négative.

20 juin, formule sanguine:

Globules rouges, 3.450.000.

Globules blancs, 70 %.

Hémoglobine, 70 %.

Poly. neutro., 71 %.

Basoph., 0.

Eosin., 0.

Lympho., 10 %.

Moy. mono., 14 %.

Grands mono., 5 %.

Du 20 juin au 2 juillet :

Amélioration progressive de l'état général. Bon appétit, sommeil normal. Température oscillant entre 37° et 37°8. Parfois crises de céphalée occipitale.

Il existe une surdité bilatérale plus accentuée aux sons aigus.

Aucun signe neurologique. Pas de nystagmus.

Le malade qui se plaint d'avoir la vue trouble depuis sa maladie est examinée et la réponse est :

2 juillet 1935 :

Thrombo-phlébite des deux veines centrales de la rétine avec grosses hémorragies rétiniennees probablement d'origine infectieuse. Acuité 6/10. Pas de stase. (Professeur PRELAT). Il ne semble pas que cette thrombo-phlébite date de ces tous derniers jours.

Du 2 juillet au 7 juillet :

Le malade a été remis au rubiazol par voie buccale (10 comprimés de 0 gr. 25 par jour). Bon état général.

Aucune température. Le malade ne se plaint que de ses troubles visuels. L'aspect du fond d'œil est inchangé le 4.

Wassermann négatif.

P. L. le 2 juillet : albumine 0 gr. 70. 39 éléments.

Hémoculture négative.

(A partir de cette date, le malade sort de l'hôpital. Il reprend son travail en septembre, son état général reste excellent.)

(*Observations* de MM. CAUSSE, LOISEAU et GISSEL-BRECHT).

On pourra remarquer, au sujet de cette observation :

1° Au point de vue thérapeutique qu'on a employé ici uniquement la sulfamido-chrysoïdine, l'action des deux injections de septicémine ne peut être prise ici en considération.

2° Au point de vue clinique qu'il s'agit ici encore d'un de ces cas frappants de méningite aiguë, que l'on pourrait presque appeler primitive. M. CAUSSE écrit au sujet de cette observation : « elle offre un exemple de ces infections virulentes qui lèchent, si l'on peut dire, l'oreille sans y déterminer de lésions sé-

rieuses et presque immédiatement gagnent les méninges. L'oreille ne peut être considérée que comme le lieu de passage du microbe. Les deux processus auriculaire et méningé, évoluent pour leur compte et la bénignité de l'atteinte auriculaire contraste avec la gravité de l'atteinte des méninges ».

Il s'agit bien là, semble-t-il d'une véritable maladie streptococcique et qui a été elle aussi favorablement influencée par la chimiothérapie seule.

Obs. 4. — L'enfant Jacques V..., 8 ans, entre le 1^{er} mars 1936 à l'Hôpital Trousseau. Le début de la maladie remonte au milieu de janvier, date à laquelle l'enfant a présenté une violente angine et une grippe sévère suivies bientôt d'une otite suppurée gauche. Au dire des parents, dans les huit jours qui ont précédé son hospitalisation, la somnolence est devenue de plus en plus marquée, l'enfant était anorexique et, depuis 48 heures, avait eu plusieurs vomissements, on ne note pas à ce moment de constipation ; la température était aux environs de 39°.

A son entrée à l'Hôpital, on est en présence d'un enfant au facies congestif qui accuse une céphalée diffuse et de plus en plus violente, qu'exagère la percussion. Les vomissements se répètent plusieurs fois dans la journée, la constipation se précise.

L'enfant à une attitude en chien de fusil, pousse quelques gémissements, la température atteint 39°6, son pouls rapide à 120 est cependant bien frappé et sans irrégularité.

L'examen neurologique révèle une raideur de la nuque nette, un signe de Kernig évident ; on constate de plus un ventre contracté et quelques contractions des

membres. La recherche des réflexes tendineux montre leur exagération tant aux membres supérieurs qu'inférieurs. Il existe de l'hyperesthésie cutanée et un certain degré de photophobie. Par contre, les signes vaso-moteurs sont réduits au minimum.

Une cuti-réaction pratiquée dans le service de médecine s'est montrée négative, l'examen des urines constate l'absence de sucre et quelques traces d'albumine.

La ponction lombaire, immédiatement pratiquée donne un liquide franchement purulent et légèrement hypertendu. Le laboratoire révèle dans le culot de centrifugation d'abondants polynucléaires altérés et la présence de rares cocci gram positifs (pneumocoques ou streptocoques).

L'oreille gauche, examinée le 2 mars, a des lésions d'otite suppurée, la large perforation antéro-inférieure donne issue à un écoulement purulent, profus. Un prélèvement de ce pus dès l'entrée du jeune malade révèle une flore abondante et variée, contenant surtout des bacilles gram positif : quelques strepto., quelques diplocoques et du staphylocoque. L'enfant est passé immédiatement dans le service d'oto-rhino-laryngologie où l'on pratique aussitôt l'intervention. Il y a d'ailleurs à ce moment un point douloureux mastoïdien bien net au niveau de l'antre. Une nouvelle ponction lombaire est pratiquée auparavant (3 mars). Le liquide est manifestement purulent. La réponse du laboratoire est la suivante :

Culot : Polynucléaires altérés abondants ; présence de cocci gram positif, pneumocoque et streptocoque. Pas de méningocoque visible.

Culture : Sur la culture sur bouillon, il a poussé de très rares et courtes chaînettes de strepto. et de staphylocoques.

A l'intervention, on constate des lésions de mastoïdite

gauche, avec ostéite antrale et péri-antrale très marquée, particulièrement au niveau de la travée intersinuso-faciale. Le sinus est très largement dénudé dans toute sa traversée mastoïdienne, la dure-mère est aussi largement mise à nue de la racine du zygoma au sinus latéral. Ablation de la pointe. La plaie est laissée ouverte après tamponnements aux mèches iodoformées.

Les suites opératoires furent relativement simples. La défervescence de la température s'ébauche, mais elle se maintient entre 37°5 et 38° pendant près de trois semaines. Une nouvelle ponction lombaire faite quatre jours après l'intervention (7 mars), donne :

Cellules de Nageotte : 194 éléments par millimètre cube.

Culot : cellules mononucléées et lymphocytes polynucléaires en assez grand nombre, mais non altérées. Pas de microbes visibles sur les lames.

Culture : il a poussé une colonie de staphylocoques.

Albumine : 0 gr. 45.

Dès le jour de l'intervention, on a fait prendre à l'enfant des comprimés de Rubiazol à la dose de 6 par jour. Sauf le premier jour, du fait des vomissements, ils sont remarquablement tolérés. Cette thérapeutique a été appliquée aux mêmes doses pendant 3 semaines consécutives.

Le 20 mars, plus de quinze jours après l'intervention, se produit une ascension thermique faite de trois clochers successifs à 39°2, 39°8, 39°6, mais sans aucune reprise des signes méningés qui avaient complètement disparu dans la semaine qui suivit la mastoïdectomie. La vérification de la plaie opératoire, lors des pansements, montre qu'il ne se passe rien d'anormal et que son comblement se fait de façon satisfaisante.

Une ponction lombaire à ce moment, a révélé un liquide clair, non hypertendu, dans lequel l'examen de

laboratoire ne constate ni polynucléaires, ni germes pathogènes.

Les signes méningés, la céphalée, l'hypermotilité, la perturbation des réflexes ont complètement disparu. La défervescence complète de la température survient à ce moment.

L'état général est excellent.

Par ailleurs, l'interrogatoire des parents, lors de l'entrée de l'enfant dans le service, n'avait rien révélé de particulier dans ses antécédents personnels, hormis quelques bronchites et une congestion pulmonaire grave à l'âge de 6 ans. Il s'agit d'un enfant unique dont l'hérédité n'est pas chargée.

(Observation publiée par MM. ROUGET et VAIDIE)

Obs. 5. — M. Alex. R..., 7 ans, entre dans le service d'O. R. L. de l'Hôpital Trousseau, le 3 février 1936, pour otite suppurée gauche à la deuxième semaine. Le début, au dire des parents, fut franchement fébrile et douloureux. Une paracentèse est immédiatement pratiquée dès l'entrée de l'enfant.

Sa température est aux environs de 38°, mais la défervescence se fait incomplètement pour atteindre 38°2 dans les quinze jours suivants. L'écoulement purulent est abondant quoique en légère diminution dans les 48 heures qui précèdent l'intervention. A l'otoscopie, le tympan est épaissi, de coloration rouge sombre, sa partie supérieure voussurée malgré une nouvelle paracentèse. Il y a une amorce de chute de la paroi postérieure du conduit.

Devant le mauvais drainage, on pratique la mastoïdectomie le 27 février. On constate à l'intervention des lésions d'ostéite étendues à toute la mastoïde et particulièrement au groupe zygomatique. La coque duremérienne est toutefois intacte, ainsi que celle du sinus qui

n'est pas découvert. Les suites opératoires furent en tous points normales, le comblement de la plaie se fait bien et on se disposait à rendre l'enfant à sa famille lorsqu'une rougeole survenue le fait diriger sur le service de contagieux.

L'enfant revient dans le service d'O.R.L., les délais des contagions écoulés. La cicatrice de la plaie mastoïdienne est souflée du fait de l'infection morbilleuse. Le 15 mars, on en pratique l'incision et l'on donne un coup de curette superficiel pour enlever quelques bourgeons sans pousser plus loin l'acte opératoire.

Le 20 mars, l'apparition d'un syndrome méningé très marqué. Hémicranie à maximum occipital gêne des mouvements du cou, douleurs à la pression des muscles de la nuque. Le pouls est irrégulier, ascension thermique à 40°3.

Les signes s'accusent rapidement au cours de la journée. Il existe du nystagmus bilatéral, horizontal rotatoire. Deux vomissements sont survenus au début de l'après-midi, température 41°. L'enfant est agité, la nuque raide ; le signe de Kernig manifeste. Les réflexes sont à peine plus vifs que normalement.

On pratique immédiatement une ponction lombaire. Elle montre un liquide franchement purulent.

L'examen après centrifugation caractérise, outre quelques cellules mononucléées, des polynucléaires abondants et en assez grand nombre, altérés. Présence de cocci gram positif groupés parfois en diplocoques, parfois en très courtes chaînettes.

L'intervention est pratiquée vers la fin de l'après-midi.

Après culture, le laboratoire transmet (20 mars) la réponse suivante :

Cocci gram positif disposés en amas dans les cultures sur géloses, en chaînettes dans les cultures sur bouillon

(mais n'ayant pas tous les caractères du streptocoque).

A l'intervention, contrairement à ce que l'on pensait trouver, la révision de la cavité ne montre aucune lésion d'ostéite. On fait néanmoins un acte chirurgical très large. Le sinus est complètement dénudé et la dure-mère également. En avant on abrase loin la racine du zygoma et l'on fait sauter à la gouge la paroi externe de l'aditus. Restant sceptique sur les résultats de l'intervention, on prescrit l'ingestion de comprimés de Rubiazol aux doses de 7 par jour.

La température qui s'est maintenue entre 39° et 38° pendant 5 jours, s'abaisse notablement, le 23 tout le syndrome méningé est en régression. La raideur de la nuque, le Kernig disparaissent, l'enfant ne vomit plus, il n'est plus somnolent, le psychisme est en tout point normal, il n'y a plus d'insomnie nocturne.

Nous avons pratiqué une lame de sang :

Globules rouges : 3.250.000.

Globules blancs : 4.800 par millimètre cube.

Hémoglobine : 70 %.

La formule leucocytaire donne :

Polynucléaires neutrophiles : 70,5.

Polynucléaires eosinophiles : 4,5.

Grands mononucléaires : 2,5.

Moyens mononucléaires : 19.

Lymphocytes : 2,5.

Éléments jeunes : 1.

Le 1^{er} avril, alors que tout semble en bonne voie, l'enfant apyrétique (37°3) on refait une ponction lombaire.

Liquide clair, non hypertendu (18 au manomètre de Claude).

Albumine : 0 gr. 25.

Culot de centrifugation : Lymphocytes, rares polynucléaires non altérés. Pas de microbes visibles.

La culture, 24 heures plus tard, est négative.

La plaie mastoïdienne est à l'heure actuelle en très bonne voie de cicatrisation.

Les comprimés de Rubiazol, ingérés aux doses de 6 par jour, puis de 4 pendant 15 jours, ont été définitivement supprimés.

Notons, pour être complet, que cet enfant, bien que de constitution fragile, n'avait jamais eu de maladie grave, sauf les oreillons, assez sévères, quelques mois plus tôt. Il avait subi peu de temps avant son otite l'ablation des végétations et l'amydalectomie.

(*Observation de MM. ROUGET et VAIDIE*)

Obs. 6. — M... Françoise, 7 ans.

L'enfant entre dans le service le 16 janvier. Elle se plaint de ses deux oreilles depuis la veille, la température est de 38°4. L'état général paraît altéré. On réveille une douleur très vive à la pression de la mastoïde droite, rien à gauche. Pas de réaction méningée clinique.

L'examen otoscopie montre un tympan rouge, bombant des deux côtés, il est paracentésé, du pus mêlé de sang s'écoule à droite et à gauche.

La température tombe à 38° le lendemain, pour remonter progressivement et atteindre 39°3 le 20 janvier ; l'état général s'altère de plus en plus, l'enfant est agressive, la réaction mastoïdienne reste très marquée à droite malgré un bon drainage par la paracentèse.

On décide d'intervenir.

29 janvier 1936 : Mastoïdectomie droite.

Lésions très importantes de toute la mastoïde, mais lésions surtout postérieures. Le sinus est découvert, il est sain en apparence, la pointe est complètement abrasée, les méninges ne sont pas découvertes. Mèche iodoformée, trois crins.

Le lendemain la température monte à 40°4, l'état gé-

néral est inquiétant, l'enfant est pâle, agitée, mais on ne trouve toujours pas de réaction méningée.

Par contre, on remarque un léger œdème de la paupière supérieure droite, il semble qu'il existe un léger empâtement de l'angle interne de l'œil, on pense à une ethmoïdite qu'on traite par le propidon. On fait une radiographie qui ne montre aucune lésion des sinus.

Un examen oculaire est fait, l'examen est négatif.

Le 24 janvier, on ne note plus aucun œdème de la paupière, tout est rentré en ordre du côté palpébral.

Le 25, la température est à 40°, l'enfant est subcomateuse, on révisé la cavité droite, on décele une légère réaction mastoïdienne gauche.

Un examen médical est pratiqué. Cliniquement, on ne décele rien de spécial. L'enfant ne vomit pas, n'est pas raide, ne présente pas de frisson, on fait cependant une ponction lombaire, une hémoculture et un examen d'urine.

A l'examen direct du L. C. R., on trouve du streptocoque, on ensemence le liquide. On intervient d'urgence l'après-midi dès le résultat, à ce moment il existe une ébauche de réaction méningée clinique.

25 janvier : 1° Mastoïdectomie classique gauche, lésions très importantes de toute la mastoïde, la pointe est complètement abrasée, le sinus est découvert largement. On découvre les méninges au toit de l'antra et de l'aditus, il existe de l'ostéite de ce côté, la méninge est fongueuse, on fait un évidement pétro-mastoïdien gauche.

2° Révision de la cavité mastoïdienne droite, mise à nu des méninges qui sont saines en apparence. On lui administre immédiatement 8 comprimés de Rubiazol par voie buccale.

26 janvier : l'hémoculture est positive, l'agent pathogène est le streptocoque. Lesensemencements du L.C.R.

montrent également du streptocoque qui est intracellulaire. L'état général de la malade ne s'améliore pas, la température est à 40°6.

27 janvier : la température tombe à 38°6, sans amélioration apparente de l'état général, l'enfant est encore pâle.

On fait une seconde P. L. Rien à l'examen direct, mais lesensemencements sont positifs, les streptocoques sont maintenant extracellulaires. Le même traitement est continué. A partir de ce jour l'état va s'améliorant de jour en jour, la raideur diminue, le 5 février la température remonte à 38°.

On fait une troisième ponction lombaire, lesensemencements sont négatifs, on compte 80 éléments (polynucléaires).

D'autre part, on remarque pendant une quinzaine de jours une élévation de la température tous les quatre jours, sans qu'on puisse en trouver cliniquement la cause.

Le 13 février une dernière P. L. est faite, lesensemencements sont négatifs. On compte 20 éléments (polynucléaires).

Le 15 février, la malade est apyrétique et le restera jusqu'à sa sortie de l'hôpital le 1^{er} mars.

Pendant tout son séjour dans le service elle a reçu 8 comprimés de Rubiazol par jour, jusqu'au moment où elle a été apyrétique. A partir de cette date on a diminué progressivement les doses pour cesser à sa sortie.

(Observation publiée par MM. LALLEMAND et POLLET)

Dans les trois observations qui vont suivre nous verrons que les auteurs ont employé non plus seulement la chimiothérapie mais simultanément la sulfamido-chrysoïdine et le sérum antistreptococcique de

VINCENT. Nous ne devons pas nous en étonner, d'une part parce que si l'action antistreptococcique du Rubiazol était une chose bien connue au laboratoire, elle n'avait pas encore donné de résultats cliniques suffisants et les auteurs voulant faire flèche de tout bois dans une affection aussi redoutable que la méningite à streptocoque lui ont associé la sérothérapie. D'autre part, nous savons déjà que le sulfamido chrysoïdine agit en sensibilisant le streptocoque aux moyens de défense de l'organisme en supprimant ses leucocidines (LEVADITI) et il peut ainsi le sensibiliser à l'action curatrice du sérum. Il n'y a donc aucune contre-indication à se servir simultanément de l'une et de l'autre méthode.

Obs. 7. — M. Br..., 17 ans, est un jeune homme d'aspect un peu chétif qui a présenté dans l'enfance des poussées d'otite à droite.

Il a un facies d'adénoïdien, témoignage d'une insuffisance respiratoire accentuée par une déviation de la cloison nasale.

Le malade avait été opéré quelques jours auparavant d'un abcès lymphangitique du pied gauche. L'intervention avait été normale et la température accusait une tendance à régresser, quand dans la journée, la fièvre était remontée à 40°5 en même temps qu'apparaissaient les signes méningés extrêmement nets. Le malade en chien de fusil, avait un opisthotonos marqué, son intelligence était intacte et il répondait aux questions posées.

Il se souvenait avoir eu un catarrhe léger des premières voies respiratoires qui avait provoqué un très faible écoulement purulent de l'oreille sans aucune douleur.

L'otoscopie montrait une destruction très large du tympan, à la partie postéro-supérieure on apercevait un écoulement peu abondant de pus avec battements.

L'intervention immédiate fut décidée. Nous avons pratiqué un évidement portant surtout sur la région de l'attique bourrée de fongosités avec quelques masses cholestéotomateuses. L'antre, fort petit en était rempli. La mastoïde était éburnée.

Nous avons mis à nu la dure-mère sur une très large surface, surtout au niveau du tegmen-tympani.

La ponction lombaire a permis de retirer un liquide très trouble en hypertension, dont l'analyse a donné les résultats suivants :

Albumine : 3 grammes.

Sucre : 0 gr. 56.

Globules blancs : 1.876.

Polynucléaires : 96 % très dégénérés.

Hématies : 8.

Pas de microbes, une hémoculture est restée négative.

On injectera 70 cc. de sérum de Vincent et les jours suivants 60 cc. Le Rubiazol fut ordonné à raison de 6 comprimés par jour.

La température subit alors une légère rémission et les signes méningés semblèrent moins marqués.

Le troisième jour, la fièvre remonta à 40°, une nouvelle ponction lombaire montra un développement des streptocoques, le liquide était d'aspect lactescent.

L'analyse révéla :

Albumine : 2 gr. 40.

Sucre : 0 gr. 24.

Globules blancs : incomptables.

Lymphocytes : 15 %.

Polynucléaires : 85 %.

Culture : Présence de nombreux streptocoques.

Le sérum fut injecté à plus haute dose (130 centi-

mètres cubes) tout en continuant le rubiazol par voie buccale.

La température baissant progressivement, les doses de sérum furent réduites.

Au total on a injecté 2.000 centimètres cubes de sérum. La cicatrisation fut normale et la guérison fut obtenue sans séquelles.

(*Observation de M. Van NIEWENHUYSE*)

Obs. 8. — J... Simone, 9 ans et demi.

L'enfant est amenée le 4 janvier 1936, à l'hôpital Bretonneau à 23 heures, envoyée par son médecin, pour méningite.

L'enfant est en coma presque complet, la raideur est intense, il existe des troubles sphinctériens, on provoque un gémissement à la pression de la mastoïde droite. On apprend par la famille que l'enfant a été traitée à la consultation d'O.R.L. de l'Hôpital Bretonneau pour une otite ; depuis 8 jours, l'oreille ne coulait plus, l'enfant était apyrétique et ne se plaignait pas. Brusquement, depuis 2 jours, la réaction méningée est apparue en même temps que la température s'élevait.

4 janvier. Une P. L. est faite par l'interne de garde à son entrée qui montre un liquide purulent. Dans l'impossibilité de faire un examen de laboratoire, on fait immédiatement 30 cc. de sérum antiméningococcique intrarachidien. L'examen auriculaire, fait une heure après, montre un tympan rosé, infiltré, complètement cicatrisé, ne bombant pas, la réaction mastoïdienne étant nette, on décide d'intervenir.

Mastoïdectomie gauche. Incision classique. Sinus très procident, découvert au premier coup de gouge. Antre largement ouvert. Lésions importantes de la trainée intersinuso-méningée, sinus découvert sur 2 centimètres, périphlébite très importante. A la fin de l'intervention,

il est ouvert et méché. Mèche iodoformée, on laisse ouverte la plaie opératoire. On fait immédiatement 80 cc. de sérum de Vincent et l'on donne 8 comprimés de Rubiazol.

5 janvier. L'état de la malade est inchangé dans la matinée, elle sort brusquement du coma dans la soirée, reconnaît son entourage, la température descend à 39°6, mais les troubles sphinctériens persistent.

L'examen cytologique du L. C. R. montre la présence de polynucléaires altérés, pas de germes visibles.

6 janvier, l'état général s'améliore, il n'existe plus de troubles sphinctériens, l'ensemencement du L.C.R. montre une culture pure de streptocoque. Un examen oculaire est pratiqué par le Docteur HARTMANN. On note des veines un peu dilatées des deux côtés plus marquées cependant à droite. Le même traitement est continué.

7 janvier. Une seconde P. L. est pratiquée, le liquide est encore trouble, mais il est aussi légèrement teinté de la couleur du Rubiazol, alors qu'il n'existe pas de sang dans le liquide. On y compte 80 éléments, pas de germes visibles, les ensemencements sont négatifs.

L'état général s'améliore de jour en jour, et l'enfant est apyrétique le 13 janvier.

Une troisième P. L. avait été pratiquée le 10 et avait montré une amélioration de la formule cytologique du L. C. R. soit 40 éléments (polynucléaires).

Brusquement, la température remonte à 39°4 le 18 janvier, elle est due à un abcès à la cuisse gauche (streptocoque à l'examen direct) en même temps on fait une dernière P. L., le liquide est parfaitement clair, on compte 30 éléments (polynucléaires), le lendemain la température est tombée.

Jusqu'au 27 janvier, l'enfant se porte parfaitement bien, se lève, s'amuse. A cette date la température oscille entre 38° et 39°, l'enfant ne se plaint de rien pen-

dant quelques jours ; le 31, elle ressent des douleurs dans son oreille droite ; on trouve un tympan rouge, bombant, il est paracentésé et donne issue à du pus franc, bien lié. La température continuant à osciller entre 38° et 39°5, la réaction mastoïdienne étant intense, on fait une mastoïdectomie droite.

3 février : Mastoïdectomie droite. Mastoïde très pneumatique, pas de pus mais fongosités très abondantes, lésions très importantes de périphlébite, le sinus est découvert au premier coup de gouge. Antre très profond largement ouvert. Méninges haut situées, découvertes, lésions de la pointe qui est complètement abrasée.

L'examen du pus montre la présence de streptocoque.

Suites opératoires normales.

Le 27 février, la malade sort guérie, apyrétique depuis trois semaines.

(*Observation* de MM. LALLEMAND et POLLET)

Nous avons trouvé dans la littérature un cas de méningite survenu chez un enfant présentant une otorrhée chronique. On essaya après trépanation la médication chimiothérapique, mais malheureusement sans résultat. Nous le reproduisons ici, car cela nous permet une fois de plus d'insister sur ce fait que si la chimiothérapie peut avoir une influence favorable sur le traitement des méningites à streptocoques accompagnant les otites aiguës, elle ne peut avoir qu'une influence très problématique sur les méningites survenant chez un porteur d'otorrhée chronique, ces dernières méningites étant d'un pronostic beaucoup plus sévère que les premières.

Obs. 9. — Enfant X..., 8 ans, admis le 25 avril à l'Hôpital des Enfants Malades.

Cet enfant présentait une otorrhée chronique classique et parfaitement négligée par les parents, lorsque, 8 jours avant d'entrer à l'hôpital, il fut pris de fièvre, brutalement, à 40°, avec vomissements et céphalée, pas de frissons, tous ces phénomènes coïncidant avec un arrêt de l'écoulement. Un médecin consulté diagnostiqua une méningite et fit une ponction lombaire qui montre un liquide trouble, hypertendu contenant des polynucléaires altérées et pas de germe. L'enfant est envoyé aux Enfants Malades.

Quand nous l'avons examiné, l'enfant était à peu près inconscient, en pleine méningite avec raideur de la nuque très marquée, un Kernig, réflexes vifs, température à 39°5, pouls à 130. L'examen otoscopique montrait à gauche un tympan absolument normal, à droite un tympan grisâtre, avec affaiblissement de l'angle rétrotympanique. Nous avons noté une douleur au niveau du bord postérieur de la mastoïde. Il n'existait pas de nystagmus. L'état général rendait l'examen très difficile. Nous avons immédiatement pratiqué un évidement pétro-mastoïdien, avec dénudation des dures-mères cérébrales et cérébelleuses. Nous avons trouvé des lésions, ostéitiques très importantes, un thrombus, du sinus, comme nous l'ont montré plusieurs ponctions. L'excitabilité des canaux labyrinthiques était normale. La ponction lombaire a montré un liquide trouble, non hypertendu, avec disparition du sucre, augmentation du chiffre d'albumine à 40 centigrammes, et 173 éléments par millimètre cube, comprenant des polynucléaires très altérés et de très nombreux streptocoques.

C'est alors que l'enfant a été mis au traitement classique du Rubiazol, 6 comprimés de 25 centigrammes mais, et c'est là où le point est particulier dans cette

observation, nous avons fait en outre une injection chaque jour, intrarachidienne, de 10 cc. de Rubiazol. Dans les jours qui ont suivi, les ponctions lombaires répétées chaque jour ont ramené un liquide céphalo-rachidien de plus en plus clair, et ont indiqué une diminution progressive des streptocoques. Entre temps la température avait baissé, l'enfant était mieux. Il ne se plaignait plus de maux de tête, mais les signes méningés restaient aussi marqués. L'enfant gardait de la raideur de la nuque, du Kernig. Le fond d'œil étant absolument normal. A la sixième ponction lombaire, nous avons vu le liquide devenir complètement clair, le sucre était réapparu dans le liquide céphalo-rachidien, le chiffre d'albumine était normal. Il persistait des polynucléaires altérés mais ni l'examen direct ni la culture ne nous ont montré de germes. A ce moment, nous avons crié victoire et nous avons arrêté les injections intrarachidiennes de Rubiazol pour les remplacer par des injections intraveineuses; nous avons donné 20 cc. par jour de Rubiazol à cet enfant.

Pendant les trois jours qui ont suivi, l'enfant est resté en bon état. Nous avons refait encore deux ponctions lombaires, qui nous ont montré un liquide toujours clair, toujours avec des polynucléaires altérés, mais sans présence de germes malgré des cultures répétées.

Le 26 mai, on constate l'apparition d'une paralysie du moteur oculaire du côté sain, une stase papillaire bilatérale. La température monte très rapidement à 40°, l'enfant est tombé dans le coma et est mort en 8 ou 10 heures. Il nous a été malheureusement impossible de faire l'autopsie.

(Observation de MM. LE MÉE et SALOMON)

Nous venons de voir les résultats très favorables que l'on avait pu obtenir dans les méningites aiguës à

streptocoques accompagnant des otites aiguës. Mais depuis que l'on a découvert le sulfamide et son dérivé incolore le benzyl-amino-benzène-para-sulfamide et depuis que l'on a vu que la sulfamido-chrysoïdine a donné quelques cas d'intolérance on a tendance à abandonner actuellement les dérivés colorés pour ne se servir que des dérivés incolores.

Le dérivé Benzylé (46 R.P. ou septazine) a été expérimenté en clinique, il a donné des résultats connus dans l'érysipèle (180 cas de BLOCH).

Le sulfamide commence aussi à être connu en France, à l'étranger son expérimentation clinique est déjà avancée. FOULIS et BARR l'ont employé dans les infections du post-partum et montrent que leur mortalité a baissé de 13,4 % à 14 %. En Amérique, LONG et BLISS traitant soixante-dix malades présentant une septicémie à streptocoque (et à hémoculture positive) ont eu 66 guérisons et 4 décès.

Nous présentons ici quelques observations de méningites à streptocoques traitées par la sulfamide dont une, qui est une méningite primitive, a été publiée en France, dans la *Revue de la Société de Pédiatrie*, par MM. MARTIN et DELAUNAY.

Obs. 10. — Le 13 novembre 1936, un jeune garçon de 10 ans et demi est admis à l'hôpital (de l'Est) avec une otite gauche datant de trois semaines. Depuis 9 jours, il présentait une suppuration de l'oreille, sans douleur, de la mastoïde, la température ne dépassait pas 99°2 (graduation anglaise), excepté deux fois où elle atteignait 100°.

Le dixième jour, la température s'éleva brusquement à 104°6°, sans amener cependant aucune exagération des symptômes douloureux de l'oreille ; on pratique une trépanation mastoïdienne gauche et on découvre des lésions étendues d'ostéite avec du pus et des granulations dans les cellules. Le sinus latéral n'était pas atteint et la coque sinusienne paraissait être bien saine, la paroi supérieure de l'antre fut curetée et paraît être bien saine ; les cellules du triangle de Trautmann et celles de la pointe de la mastoïde sont détruites. L'opération est terminée.

Sept jours plus tard, la température devient normale et la plaie se conduit bien. La douleur de l'oreille a cessé.

Le douzième jour après l'opération, le malade se réveille avec des céphalées diffuses, de la photophobie, des vomissements et une température de 104°1° ; on constate un Kernig marqué avec une légère rigidité de la nuque.

On pratique une ponction lombaire qui révèle un liquide hypertendu et qui donne à l'analyse :

3.690 globules blancs par mm³,
des cocci sont visibles à l'examen direct. Après ensemencement on découvre que ce sont des streptocoques hé-molytiques.

Le même soir, on décide une nouvelle intervention, on pratique l'opération de Neumann pour les méningites, la paroi postérieure du conduit est détruite, la dure-mère est découverte après destruction du toit de la caisse et de l'antre, le sinus latéral et la dure-mère cérébelleuse furent aussi découverts et finalement l'angle postérieur de l'os pétreux fut abrasé. A la fin de l'opération, en inspectant la dure-mère des fosses cérébrales moyennes et postérieures, on s'aperçoit qu'elle est tendue, malgré cela elle n'est pas incisée.

En conclusion, il semble bien qu'il y eut un processus d'ostéite très diffus avec des lésions méningées.

Durant les 24 heures qui suivirent, le malade fut délirant et le soir il sombra dans un coma profond ; une ponction lombaire donne 25 cc. de liquide qui semble hypertendu. Elle est suivie d'une amélioration de l'état du malade. Trois jours plus tard, une paralysie du droit externe apparaît, mais la diplopie disparaît deux semaines plus tard. Le malade garde néanmoins pendant 4 semaines encore un œdème de la papille en dépit de l'amélioration certaine des autres symptômes.

La convalescence est interrompue par 6 jours de pyrexie continue, mais la température revient à la normale 20 jours après l'opération de Neumann.

Par la suite, les progrès ne font que se confirmer. Au point de vue médical, après l'opération, on pratique une ponction lombaire quotidienne pendant 13 jours. On administre au malade une piqûre quotidienne d'une solution de 10 ccm. de prontosil Album et on lui fit absorber par la bouche deux tablettes du même produit.

Le liquide cérébro-spinal devient stérile le septième jour et on ne trouve bientôt plus, 13 jours après l'opération, que 35 globules blancs par mm³.

Note de l'auteur : Bien que l'on ait pratiqué une trépanation prompte, le malade paraissait bien être un moribond le lendemain de l'opération et son état faisait présager une issue fatale.

(*Observation de MM. VITENSON et KONSTAM
the Lancet, 1937*)

Obs. 11. — L'enfant Henri R..., âgé de 8 ans et demi, entre à l'Hôpital de l'Institut Pasteur le samedi 1^{er} mai 1937, avec le diagnostic de méningite cérébro-spinale.

Dans ses antécédents, on relève seulement une varicelle en 1932, la rougeole l'année suivante, et les oreil-

lons deux ans plus tard. Son père et sa mère ont tous deux une excellente santé. Le petit Henri R... est leur seul enfant.

Le début de l'affection actuelle semble remonter au dimanche 25 avril, et se manifeste par une légère céphalée occipitale. Le lendemain, l'enfant se plaint de douleurs au niveau de la nuque, qui ne l'empêchaient pourtant pas d'aller à l'école. Le mardi 27 avril se passe normalement. Quand l'enfant revient de classe, le mercredi à midi, il accuse à nouveau un peu de céphalée et sa température atteint 39°5. Sa mère le couche et le met à la diète. L'enfant la nuit suivante est très agité.

La journée du jeudi 29 avril est bonne et la fièvre a disparu, mais, au cours de la nuit, l'insomnie est rendue presque complète par une douleur bilatérale siégeant sous l'oreille et suffisamment vive pour entraîner un léger trismus.

Le 30 avril, le matin, la fièvre est remontée à 38°5, et les parents appellent auprès du jeune malade leur médecin, que son examen clinique oriente vers le diagnostic de rhino-pharyngite et qui prescrit diète, gargarismes, etc. et une thérapeutique hépatique, car le foie lui semble un peu gros. A 6 heures du soir survient un vomissement, le premier depuis le début de la maladie. L'enfant devient alors plus abattu et semble tomber dans une demi-somnolence dont il ne sort que pour crier ou pour faire des mouvements inconsidérés. A 7 heures du soir, la fièvre atteignant 40°5, les parents de l'enfant appellent à nouveau leur médecin qui constate, vers 22 heures, une raideur de la nuque avec léger Kernig, de la contracture, du délire et surtout, fait qui l'inquiète, une mydriase très intense de la pupille gauche avec perte du réflexe à la lumière. Il pratique aussitôt une ponction lombaire, qui donne un liquide louche et il adresse immédiatement celui-ci à un laboratoire, aux

fins d'analyse. Vers 2 heures du matin (samedi 1^{er} mai), ce laboratoire donne les résultats d'examen suivants : liquide louche, dépôt abondant, nombre de globules blancs : 8.000 par mmc. dont 95 % de polynucléaires et 5 % de mononucléaires. L'examen bactériologique direct montre des diplocoques à Gram négatif intra-cellulaires peu nombreux, à moitié digérés. Il n'y a pas de diplocoques à Gram positif, il n'y a pas de bacilles de Koch. Devant ce résultat, le médecin conseille de faire un sérum anti-méningococcique et adresse le petit malade à l'Hôpital Pasteur où il arrive le samedi 1^{er} mai vers 9 heures du matin.

Nous nous trouvons alors en présence d'un garçonnet couché en chien de fusil dans son lit, hostile à l'examen. Lorsque nous lui demandons de se tourner vers nous, il répond par un grognement de mauvaise humeur et ne se soumet à l'examen qu'avec mauvaise grâce. Il a le facies un peu rouge et au bord des commissures labiales et le long de la conque de l'oreille gauche (au niveau d'un traumatisme récent), de larges vésicules d'herpès. Il répond mal aux questions qui lui sont posées, mais il est évident qu'il en comprend nettement le sens; il avoue ainsi qu'il a très mal à la tête, douleur constante qui s'exacerbe quand on le remue. Ce qui retient plus particulièrement l'attention, dès qu'on l'examine, ce sont les troubles oculaires extrêmement nets. Il existe une mydriase très intense de l'œil gauche avec une abolition presque complète du réflexe pupillaire et un strabisme interne de l'œil gauche assez accentué. La photophobie est très marquée.

L'existence de contractures est rendue évidente par l'attitude en chien de fusil, la tête est rejetée en arrière et la nuque ne peut être inclinée en avant, le signe de Kernig est très nettement positif. Les réflexes tendineux sont vifs, le signe de Babinski est indifférent, il n'y a

aucune paralysie et l'enfant n'a jamais eu de convulsions.

La rachialgie est extrêmement vive et prédomine au niveau de la nuque, l'hyperesthésie cutanée est considérable. Gémissements, cris, gestes brusques et désordonnés, ont accompagné d'un bout à l'autre ce premier examen ; il s'agit presque d'un état délirant.

La température rectale est de 39°5. Le pouls bat à 92 pulsations par minute, il est régulier mais il donne l'impression, par moments, de ralentir son rythme. Il y a 32 respirations par minute.

L'enfant a eu un vomissement la veille de son hospitalisation ; depuis, il n'a plus vomi. Son foie est un peu gros et son bord inférieur douloureux. Il existait une légère constipation. Il n'y a ni albuminurie, ni glycosurie.

On ne voit pas de manifestations articulaires.

Une ponction lombaire est pratiquée aussitôt, on retire ainsi 35 cmc. d'un liquide purulent, gris-souris, qui s'écoule en gouttes à gouttes très pressées. Se basant sur la réponse du laboratoire de ville et sur les caractères macroscopiques du liquide, on injecte dans les méninges 30 cmc. de sérum anti-méningococcique polyvalent et, sous la peau, 30 autres cmc. du même sérum. On ajoute à cette thérapeutique, les toniques cardiaques d'usage et des instillations intra-nasales de trypaflavine à 1 p. 4.000.

L'examen immédiat du liquide céphalo-rachidien montre sur lame, au milieu des polynucléaires altérés, de rares cocci Gram positif disposés en chaînettes. On ne retrouve pas de diplocoques Gram négatifs. Le pourcentage leucocytaire donne 95 % de polynucléaires, 5 % de mononucléaires ; il y a 60 gr. d'albumine et 83 gr. de sucre, par conséquent une très nette hyper-

glycorachie. Le liquide céphalo-rachidien estensemencé sur divers milieux.

Un examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges : 3.500.000.

Globules blancs : 15.300.

Polynucléaires neutrophiles : 68 p. 100.

Myélocyte neutrophile : 1 p. 100.

Mononucléaires 39 p. 100 :

lymphocytes : 11.

moyens monos : 11.

grands : 11.

Cellules de Türck : 2 p. 100.

De cet examen pratiqué à l'entrée, le syndrome méningé très net, joint à l'herpès, faisait certes songer à une méningite cérébro-spinale ; toutefois, les troubles de la musculature externe et interne de l'œil (il est rare de voir si précocement des troubles oculaires) et l'hyperglycorachie cadraient mal avec ce diagnostic.

L'absence, enfin, de méningocoque à l'examen direct et surtout la présence de quelques cocci Gram positif rendaient bien improbable le diagnostic de méningite cérébro-spinale.

La journée du 1^{er} mai est mauvaise, l'enfant est très agité, délire, se lève de son lit, et finalement, on doit l'y attacher. Il pousse des cris stridents, répétés, puis gémit ; le soir, la température est de 39°8. Durant toute la nuit, l'agitation est extrême.

Le dimanche matin, 2 mai, la fièvre n'est plus que de 38°4. L'herpès de l'oreille gauche a augmenté de taille, l'enfant est toujours délirant et agité. On fait une nouvelle ponction lombaire qui montre un liquide encore très trouble, un peu moins hypertendu que la veille, s'écoulant plus lentement et dans lequel, après centrifugation, on trouve un pourcentage cytologique semblable à celui du jour précédent, 95 polynucléaires, 5 mo-

nonucléaires, pour 100 éléments blancs. L'agitation de l'enfant est telle qu'il n'est pas possible de retirer plus de 20 cmc. de liquide céphalo-rachidien, qui sont remplacés par 20 cmc. de sérum anti-méningococcique B. On fait également de ce même sérum une injection intramusculaire de 30 cmc.

La journée se passe sans incidents; le soir la température est remontée à 39°. Gémissements, cris et délire s'exacerbent vers 7 heures; à 8 heures, l'enfant prend une cuillerée à soupe de sirop de chloral; 1 heure plus tard, un comprimé de 5 cgr. de gardénal. Toutes ces thérapeutiques, malheureusement, restent sans action, le malade tente de se lever du lit, se plaint d'une céphalée atroce; à 23 heures, on réussit à lui faire absorber 1 gr. de bromure de potassium; le délire devient un peu moins marqué; il y a une émission involontaire d'urine.

Le 3 mai au matin, la température est de 39°8, les signes méningés sont plus marqués que jamais. Le délire est à son acmé; l'enfant paraît être dans un état désespéré. On retire 40 cmc. de liquide céphalo-rachidien très trouble hypertendu, et on injecte dans les méninges 40 cmc. de sérum anti-méningococcique B.

L'examen du liquide céphalo-rachidien prélevé le jour même donne une cytologie analogue aux précédentes. Ce liquide contient 60 gr. de sucre et 60 gr. d'albumine. Sur lame, on trouve quelques cocci qui gardent la coloration de Gram. De nouveaux ensemencements sont pratiqués (1). C'est alors que nous parvenons les résultats des ensemencements pratiqués l'avant-veille avec le liquide céphalo-rachidien. Le germe isolé est indiscutablement un streptocoque hémolytique. On arrête alors le sérum anti-méningococcique que l'on avait continué à injecter en l'absence d'une étiologie exacte et on décide de donner à l'enfant du sulfamide par la

bouche, à raison de 1 gr. 50 par jour (un comprimé de 0 gr. 50 matin, midi et soir).

Ce traitement devait, disons-le dès maintenant, amener une rapide amélioration.

Lorsque le traitement fut institué, le cas paraissait désespéré. Les contractures étaient extrêmes, l'enfant était comateux, ne s'alimentait plus, perdait ses urines et tout le monde attendait sa fin d'une heure à l'autre.

Le mardi matin, 4 mai, à notre grand étonnement, l'enfant est toujours là, la fièvre n'est plus que de 38°2, et le pouls à 92. L'enfant prend 4 comprimés de sulfamide, passe une assez bonne journée, mais urine encore involontairement. Le soir 37°5. La nuit pourtant sera mauvaise, le petit malade crie, se débat et lutte contre des ennemis imaginaires. Son délire est extrêmement marqué, il parvient cependant à prendre 800 gr. de liquide et le bromure prescrit ; à 5 heures du matin, il est un peu plus calme.

Le matin du 5 mai, la température est remontée à 39°4; l'enfant est encore agité, mais il semble plus présent et plus lucide. Il boit, ce qu'il ne faisait plus depuis deux jours, sans se faire prier et prend facilement 4 comprimés de sulfamide. Le soir, le thermomètre ne marque plus que 37°7. La nuit suivante est à peu près calme.

Le 6 mai apparaît une éruption sérique intense accompagnée de nausées et de vomissements. Le pouls devient rapide et irrégulier, imperceptible par moments. Malgré la quantité de boissons absorbées (1.200 gr. d'eau sucrée dans la journée), les urines sont rares, foncées et contiennent des traces d'albumine. Par contre, la température reste basse 37°5 le matin, 37°8 le soir. On prescrit de l'adrénaline par la bouche et 4 comprimés de sulfamide. Il n'y a rien à signaler au cours de la nuit suivante qui est bonne.

Le 7 mai, l'enfant est encore très abattu. Il somnole toute la journée, mais ne délire plus. Il boit aisément, bien qu'un peu gêné par les mucosités qui encombrant son arrière-gorge. Il urine encore très peu. On continue les gouttes d'adrénaline, les injections d'huile camphrée et on donne également 2 gr. de sulfamide. Température le matin 37°9, le soir 37°4. La nuit du 7 au 8 mai est bonne, et pour la première fois, le petit malade semble reposer normalement.

Le 8 mai, il est nettement mieux, plus lucide, il se plaint de souffrir de maux de tête, mais sa nuque est un peu moins raide ; par contre, son strabisme persiste.

On pratique alors une ponction lombaire qui révèle un liquide céphalo-rachidien beaucoup moins trouble que lors des ponctions précédentes, s'écoulant lentement en goutte à goutte. L'examen de ce liquide donne les renseignements suivants : pas de microbes à l'examen direct, 75 p. 100 de polynucléaires, et 25 p. 100 de mononucléaires, 500 éléments blancs par mmc. Sucre: 0,39. Le liquide est ensemencé sur gélose ascite : aucune colonie microbienne ne poussera.

L'éruption sérique commence à disparaître et l'enfant prend un petit potage avec un appétit manifeste. Il boit 1.200 gr. dans la journée, il urine 800 cmc. (urines sans albumine). On augmente la dose de sulfamide (6 comprimés = 3 gr.). Température le matin 37°8, le soir 38°2.

La nuit et la journée suivantes sont presque excellentes. L'enfant dort bien, éveillé, il est plus présent, accepte de manger un peu. Ses contractures diminuent d'intensité. Il urine plus abondamment que les jours précédents. 1.200 gr. (pas d'albumine). Il prend 6 comprimés de sulfamide. La température se maintient ; 37°7 le matin et 38°4 le soir. Après une nuit cette fois

encore excellente, la fièvre reprend sa courbe descendante et n'est plus, le matin du 10 mai, que de 37°4.

Une nouvelle éruption apparaît sur les téguments, elle est généralisée, du type morbilliforme, mais prédomine pourtant aux avant-bras ; elle n'est pas prurigineuse ; elle sera d'ailleurs de peu de durée et disparaîtra après quelques heures. L'enfant prend à nouveau 6 comprimés de sulfamide, boit et urine parfaitement.

Le 11 mai, la fièvre ne dépasse pas 37°1. Après la nuit précédente, qui fut parfaite, il semble qu'on retrouve un enfant revenu à la vie. La raideur de la nuque diminue, la céphalée s'est beaucoup atténuée, les plaies cutanées, conséquence de l'incessante agitation et des mouvements désordonnés des jours précédents marchent à grands pas vers la cicatrisation. On ne donne plus que 4 comprimés de sulfamide.

L'urée sérique est alors de 31 p. 1.000. Température le soir : 37°5.

La nuit suivante est encore très bonne, les urines se maintiennent autour de 11 ou 1.200 gr. Température, le matin du 12 mai : 37°2. On pratique à nouveau une ponction lombaire. Le liquide qui sort à l'aiguille normalement est presque toujours clair. On ne compte plus qu'une centaine d'éléments au millimètre cube, pour la plupart des polynucléaires. Il n'y a pas de germe à l'examen direct, et l'ensemencement restera stérile. Sucre : 60 cgr. On fera, dans ce liquide, un dosage du sulfamide, nous en reparlerons plus loin.

L'appétit devient excellent. Une légère éruption qui était apparue semblable à la précédente, ne dure que quelques heures. Un peu de céphalée persiste. La diurèse est toujours parfaite, pas d'albumine. L'enfant prend encore 4 comprimés de sulfamide. 37°5 le soir.

Le 13 mai, le matin, légère céphalée. 37°7. La jour-

née est excellente, l'enfant semble sauvé ; le soir 37°4, 4 comprimés de sulfamide.

Le 14 mai, la température matinale n'est plus que de 36°7. L'état général est parfait ; les lésions cutanées sont presque guéries. Seuls persistent les troubles oculaires : Le docteur MORAX, qui examine l'enfant ce jour-là, formule les conclusions suivantes : strabisme interne de l'œil gauche par paralysie du droit externe de l'œil gauche, anesthésie de la cornée de l'œil droit, fond d'œil : papilles normales, pas d'œdème, vaisseaux dilatés.

On ne donne plus que 2 comprimés de sulfamide (1 gr.).

Les 15, 16, 17 mai, on donne encore 1 gr. par jour et par la bouche, de sulfamide puis cette thérapeutique est suspendue. De même, le 18 mai on supprime l'adrénaline donnée aux doses quotidiennes de 40 gouttes, depuis le 6 mai.

L'enfant est mis au régime commun, son état devient chaque jour meilleur et bientôt est parfait. Le 20 mai, il pèse 27 kilogs 600, le 26, 29 kilogs. L'enfant mange et boit bien. La diurèse reste excellente.

Nouvel examen oculaire, le 28 mai. L'enfant conserve une parésie du droit externe de l'œil gauche, une diplopie à la vision éloignée à gauche. Limitation de l'abduction de l'œil gauche. Reste de l'examen oculaire normal. Fonds d'œil normaux. (Docteur MORAX).

Aujourd'hui, l'enfant sauvé, est dans un état de santé véritablement parfait.

(Observation communiquée à la Société de Pédiatrie de Paris, par MM. MARTIN et DELAUNAY, juin 1937).

Obs. 12. — T. C..., garçon de 9 ans, entre à l'hôpital Abbott le 16 février 1937. Le père et la mère sont vivants et en bonne santé. Pas d'autres enfants. Le petit malade s'était toujours bien porté jusqu'en janvier 1937. On no-

te néanmoins dans ces antécédents les infections habituelles de l'enfance.

Au début de janvier il a les oreillons dont il guérit. Il semble se bien porter jusqu'au neuvième jour avant son admission à l'hôpital. A cette date l'enfant est pris de douleurs de l'oreille gauche. La douleur n'a jamais été très forte, bien que jusque-là la température n'est pas été prise, la mère pense qu'elle a été un peu élevée. Deux jours avant l'entrée à l'hôpital, l'enfant va mieux et sort. Une nurse qui le voit le trouve mal, le renvoie chez lui, on lui prend sa température par la bouche, il a 99°5 (graduation anglaise).

Le 16 février, en se réveillant, l'enfant se plaint d'un très violent mal de tête. La température s'élève. Il vomit et le jour suivant il est très agité, et vers la fin de la journée, il passe de périodes de torpeur à des crises d'agitation extrême.

Il est alors envoyé à l'hôpital. Au moment de son entrée sa température est de 105° (rectum).

Examen physique.

Le malade est trouvé couché dans un état voisin du coma, toutes les minutes il pousse un cri et s'agite. Il ne peut répondre aux questions posées, son facies est rouge et présente une expression douloureuse.

L'examen révèle une raideur modérée de la nuque, un signe de Babinski positif, un Kernig léger, une hyperthésie marquée sur tout le corps, du ptosis de la paupière droite, Les pupilles sont dilatées et réagissent à la lumière.

Le tympan de l'oreille gauche apparaît rouge et bombé légèrement, du côté droit il est normal. Un examen radiographique des deux mastoïdes est pratiqué qui montre à droite une mastoïde peu développée. A gauche une infiltration de toutes les cellules sans évidence de destruction.

Le pharynx est légèrement rouge, les amygdales sont normales.

L'examen du cœur ne montre rien ainsi que l'inspection de l'abdomen et l'auscultation des poumons.

Cours de la maladie et traitement.

Une ponction lombaire est pratiquée, 50 cmc. d'un liquide très louche et hypertendu sont retirés.

Son examen direct montre une grande quantité de globules blancs dont on ne fait malheureusement pas le compte et du streptocoque hémolytique.

On pratique une paracentèse du tympan gauche qui provoque un léger écoulement de liquide séro-sanguin.

Le 17 février, au matin, la température rectale est à 106°. Le malade est dans une stupeur profonde. L'oreille suppure légèrement. Ce jour là on lui fait deux piqûres intramusculaires de 5 centimètres cubes d'une solution de prontosil album à 2,5 % et on lui donne à prendre par la bouche, ainsi que les six jours suivants, six comprimés par jour de sulfamide. Après six jours on renouvelle la piqûre de prontosil album et le malade continue à prendre ses comprimés de sulfamide par la bouche.

Le 18 février la température est à 102°, le malade répond aux questions posées, il reconnaît ses parents et dit qu'il ne souffre plus. L'oreille suppure toujours légèrement.

Le 19 février, le malade va beaucoup mieux, il prend quelque nourriture et boit. La température descend vers la normale. On ne trouve plus de rigidité de la nuque, le ptosis disparaît, il n'y a plus d'hyperesthésie cutanée. L'oreille ne coule plus.

Une ponction lombaire est pratiquée, elle donne issue à un liquide moins hypertendu, beaucoup moins louche; on y trouve 450 cellules par mm³, dont 68 % de polynucléaires. La culture est négative.

Le 20 février, le malade va beaucoup mieux, la raideur a bien diminué car le malade s'assoit et regarde des images.

Le 23 février une ponction lombaire est pratiquée, le liquide est clair, on y trouve encore 180 cellules dont 50 % de polynucléaires. La culture est négative.

Le 25 février, nouvelle ponction lombaire, le liquide est clair, il vient sous pression normale, on y trouve 75 cellules par mm³, dont 50 % de polynucléaires. La culture est toujours négative.

Le 1^{er} mai, la température est à la normale depuis une semaine. L'enfant sort quelques jours plus tard définitivement guéri.

(*Observation d'ANDERSON, The Journal of the American Medical Association, juin 1937*).

CONCLUSIONS

1° Dans le traitement médical des méningites otogènes à streptocoques on devra distinguer :

a) Les méningites aiguës qui accompagnent des otites aiguës, ces deux affections semblent bien pouvoir être considérées comme deux localisations d'une infection générale que l'on pourrait appeler la maladie streptococcique.

Ces méningites peuvent être très favorablement influencées, après trépanation au besoin, par le traitement médical et en particulier par la chimiothérapie.

b) Les méningites aiguës qui surviennent chez un malade présentant une otorrhée chronique.

Ces méningites purement chirurgicales ne sont pas influencées par le traitement médical et doivent être d'un pronostic beaucoup plus sévère que les premières.

2° La sulfamido-chrysoïdine a donné des résultats très favorables dans le traitement des méningites à streptocoques, mais elle a provoqué aussi des accidents graves. D'où l'intérêt qu'il y a à employer ses dérivés non colorés qui, tout en gardant une activité antistreptococcique aussi forte, présente une toxicité

beaucoup moindre. Il semble que dans l'état actuel de la chimiothérapie le benzylamino benzène p. sulfamide, et le para-amino-phenyl-sulfamide sont les deux corps qui répondent le mieux à ces exigences.

3° Ces corps qui ont prouvé leur efficacité pourraient être employés, dès qu'ils auront aussi montré en clinique qu'ils ne sont pas toxiques, non pas seulement dans le traitement des méningites à streptocoques, mais aussi à titre préventif dans celles des affections du rhino-pharynx et des oreilles qui sont signées par le streptocoque.

4° Certaines des observations que nous avons reproduites ici prouvent qu'il n'y a pas de contre-indications à l'emploi simultané de la sérothérapie et de la chimiothérapie. Le sulfamide sensibilisant le streptocoque aux moyens de défense de l'organisme peut le sensibiliser aussi à l'action de la sérothérapie.

Vu :
LE DOYEN,
TIFFENEAU.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
Robert DEBRÉ.

Vu et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABOULKER. — Valeur respective du syndrome clinique et du syndrome biopsique dans la classification, le pronostic et le traitement des méningites otitiques. (*Annales des Maladies de l'Oreille*, 1923, p. 685).
- Méningites otitiques guéries. (*Revue de Laryngologie*, mai 1919).
- La clinique et le laboratoire dans les méningites otitiques. (*Revue Médicale*, avril 1923).
- Essai de classification des méningites d'origine otitique. (*Revue d'Oto-neuro-oculistique*, 1926, p. 401).
- AUBIN. — Un cas de méningite suraiguë. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1930, p. 1010).
- BALDENWECK et ROGER. — Les méningite otitiques sans suppuration de la caisse. (*Annales de Médecine de Paris*, 1917, p. 127).
- BARTHES et GUIBAL. — Méningites cérébro-spinales otitiques. (*Annales des Maladies de l'Oreille*, 1909, p. 449).
- BECK. — Méningites soudaines dues au mucosus. (*Société Autrichienne d'O. R. L.*, novembre 1922).
- BLOCH Michel, COMTE et DUREL. — Le traitement de l'érysipèle par les dérivés sulfaminés non azoïques. (*Annales de Médecine*, 1937, p. 61).
- BOURGEOIS. — Hydrocéphalées aiguës et subaiguës d'origine otique. (*Thèse de Paris*, 1935).

- BRUNNER. — Contribution à la pathogénèse de la méningite au cours d'une otite aiguë. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1932, p. 220).
- CAUSSE. — Traitement des méningites purulentes septiques otogènes et rhinogènes. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1933).
- CAUSSE, LOISEAU et BISSELBRECHT. — Méningites purulentes à streptocoques traitées exclusivement par un colorant azoïque. Guérison. (*Annales d'O. R. L.*, 1936, p. 194).
- CHANINE. — Un cas de méningite d'origine auriculaire. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1934, p. 918).
- CLAUS. — Otites et encéphalites grippales. (*Zeitsch. Hals-Nasen-Ohrenh.* Berlin, octobre 1935).
- CLAOUÉ. — Méningites suppurées d'origine otique. (*Annales des Maladies de l'Oreille*, 1908, p. 158).
- COLLET. — Oto-Laryngologie (Traité d'), p. 844.
- COULET. — Deux cas de méningites otogènes suppurées suivis de guérison. (*Annales des Maladies de l'Oreille*, 1913, p. 398).
- DARNEY. — Méningites coïncidant avec une mastoïdite chirurgicale. Dilemme chirurgical, guérison. (*The Laryngoscope*, janvier 1931).
- DAVIS. — Anatomie pathologique et drainage de la méningite otitique. (Traduit de l'anglais dans : *Annales des Maladies de l'Oreille*, 1923).
- DELBET. — Les complications des otites moyennes suppurées. (*Revue Gén. de Clinique et de Thérapeutique*, Paris, 1910, p. 675).
- DUTHEILLET DE LAMOTHE. — Méningite au cours de la rougeole. (*Société de Laryngologie de Paris*, avril, 1934).
- DWYER. — Etat actuel de la méningite otogène. (*The Laryngoscope*, avril 1936).

- DYER ANDERSON. — Hemolytic streptococcus méningitis. Report case With recovery after the use of prontosil and sulfamide. (*The Journal of the American Medical Association*, 1937, p. 1591).
- EAGLETON. — Les méningites et otologie. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1932, p. 956).
- FREMEL. — Otite après angine avec méningite. (*Société d'Otologie et de Laryngologie autrichienne*, mai 1933).
- FULLER. — *The Lancet*, 1937, p. 194.
- GAGNEU. — Des leptoméningites d'origine otique. (*Thèse de Lyon*, 1921).
- GUILLEMOT, HURÉ, BLOCH et LEMOINE. — Otomastoïdite avec septico-pyohémie méningite à streptocoques. Guérison. (*Société de Laryngologie des Hôpitaux de Paris*, mars 1933).
- GALAND. — Contribution à l'étude des méningites hypertensives otiques. (*Thèse d'Alger*, 1923).
- GASTON. — Méninges et liquide céphalo-rachidien en otologie. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1931, p. 1051).
- Les bases anatomiques de l'infection méningée otogène. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1933, p. 314).
- Le traitement des méningites otogènes. (*Thèse de Paris*, 1935).
- GEOLKOER. — Etudes statistiques des méningites observées chez les enfants à la clinique médicale de l'hôpital des Enfants malades en 1907-1912. (*Thèse de Paris*, 1912).
- GLEY et GIRARD. — Un nouveau dérivé de la sulfamido-chrysoïdine très actif contre l'infection streptococcique. (*Presse Médicale*, 1936, p. 1.775).
- GOISSEDET, DESPOIS, GAILLIOT et MAYER. — *Compte rendu de la Société de Biologie*, 1936, p. 1.082.
- GRADENIGO. — Trois guérisons de leptoméningite purulente otique. (*Revue de Laryngologie*, 1922).

- GUNS et DEMANEZ. — De la méningite otogène. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1934, p. 599).
- HALLE, GIRARD et GARNIER. — Méningites d'origine otique à micrococcus catarrhalis. (*Revue Française de Pédiatrie*, 1931, p. 37).
- HECQUET. — Les abcès méningés otogènes. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1934, p. 890).
- HUNSBERG. — Berichte uber die von 1903-1925 an der Breslauer klinik beobachten fulle von otogener méningitis. (*Beit. anat. physiol. Pathol. und therapie d. ohres d. Nase und. Halses*, 1924, p. 124).
- HOFMANN. — Méningite foudroyante. (*Annales des Maladies de l'Oreille*, 1925, p. 974).
- HUTINEL (V.). — Traité des maladies des enfants. (Paris, 1909, tom. V., p. 581).
- JACQUES. — Otoméningite purulente aiguë opérée et guérie. (*Revue Médicale de l'Est*, mars 1911).
- Contribution à l'étude de la méningite otogène. (*Bulletin d'Oto-Rhino-Laryngologie*, Paris, 1914, p. 133).
- JAME et JUDE. — Septicémie et méningite aiguë à point de départ otitique. (*Bull. de Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1932, p. 1248).
- JENKINS. — Rapport sur la méningite otitique au X^e congrès d'otologie international. Paris, 1922. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1922, p. 919).
- JIMMERMANN. — Méningite au cours d'angine. (*Zeitschr. f. Hals. Nasen und Ohrenheilk.*, janvier 1936).
- KELLNER. — Etude de l'élimination de la sulfamido-chrysoïdine. (*Thèse de Paris*, 1936).
- LABARRIVE. — Cinq cas mortels de méningite otogène. (*Revue des Maladies de l'Oreille*, 1910, p. 598).
- LALLEMANT et POLLET. — Deux cas de méningites à streptocoques guéris et qui ont été traités par le Rubiazol et le sérum de Vincent. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1936, p. 918).

- LANNOIS et SARGNON. — Méningites aiguës d'origine otitique observées pendant la guerre. (*Thèse de Perrin*, Lyon, 1915, et *Société Française d'O. R. L.*, mai 1920).
- LANNOIS et JACOB. — Contribution à l'étude des méningites suppurées otogènes à rémission. (*Annales des Maladies de l'Oreille*, 1923, p. 1191).
- LANOS. — La méningite otogène. (*Gazette des Hôpitaux*, 1924, p. 829-834 et p. 865-871).
- LAURENS. — Chirurgie de l'oreille, du nez, du pharynx et du larynx, Paris, 1936, p. 265.
- LEMAITRE, LÉVY-BRULH et AUBIN. — Les oto-mastoïdites du pneumococcus mucosus. (*Archives Internationales de Laryngologie*, juin 1927).
- LE MÉE et SALOMON. — Méningite otogène à streptocoques traitée par des injections intrarachidiennes de Rubiazol. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1936, p. 1049).
- LERMOYEZ. — Diagnostic et pronostic de la méningite otogène. (*Annales des Maladies de l'Oreille*, 1909, p. 397).
- LUC. — Leçons sur les suppurations de l'oreille moyenne et des cavités accessoires des fosses nasales et sur leurs complications intracraniennes. (Paris, 1910, chez J. Baillière et Fils).
- MARTIN et DELAUNAY. — Méningite purulente primitive à streptocoques hémolytiques guérie par le para-amino-phenyl-sulfamide. (*Société de Pédiatrie de Paris*, 1937, p. 382).
- MARX. — Septicémie otogène chez les jeunes enfants. (*Revue d'Oto-Laryngologie*, 1936, p. 1202).
- MOULONGUET, PIQUET et DELOBEL. — Traitement des méningites otogènes. (*Société Française d'Oto-Laryngologie. Congrès 1935*).

- MOULONGUET et PITON. — Un cas de méningite auriculaire à streptococcus mucosus. Guérison. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1932, p. 312).
- MOURE, LIÉBAULT et CANUYT. — Technique chirurgicale oto-rhino-laryngologique. (Premier fasc., p. 339).
- NEUMANN. — Considération sur l'étiologie, le diagnostic et le traitement de la méningite otitique. (*Revue de Laryngologie*, 1934, n° 1).
- NITTI et SIMON. — Etat actuel de la chimiothérapie anti-streptococcique. (*Paris Médical*, juin, 1937).
- NITTI et BOVET. — La chimiothérapie des infections microbiennes et les nouveaux essais de traitement et de prévention des streptococcies. (*Revue d'Immunologie*, 1936, p. 450).
- Les septicémies streptococciques expérimentales et leur traitement par le paraminophenylsulfamide. (*Bulletin de l'Acad. des Sciences*, 1936, p. 1221).
- NOBÉCOURT. — Précis de médecine des enfants. Paris, 1926, p. 802.
- PARROCEL. — Traitement de la méningite septique diffuse d'origine otitique et sa curabilité. (*Thèse de Paris*, 1923).
- PERRIN. — Méningite otogène à forme foudroyante. (*Thèse de Lyon*, 1915).
- PHILIPP. — Méningite otogène cliniquement primitive. (*Revue de Laryngologie, Otologie, Rhinologie*, janvier 1932, n° 1).
- PREDESCU et RION. — Oélite aiguë méningite, opération, guérison. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1933, p. 455).
- POULAIN. — Contribution à l'étude expérimentale de la sulfamido-chrysoïdine et de quelques-uns de ses dérivés. (*Thèse de Paris*, 1936).

- RAMADIER et CAUSSE. — Méningite foudroyante au troisième jour d'une otite discrète. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1930, p. 1023).
- REVERCHON. — Mastoïdite de Bezold, ostéite des cellules périlabyrinthiques, méningite. (*Annales des Maladies de l'oreille*, 1913, p. 540).
- ROUGET et VAIDIE. — Deux cas de méningite à germes associés, guérison par le Rubiazol. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1930, p. 1023).
- RUTTIN. — Méningite suppurée otitique guérie. (*Société d'Otologie autrichienne*, mars 1908).
- Méningite foudroyante à streptocoques muco-sus mort en trois jours. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, Paris, 1933).
- SÉZARY et FRIEDMANN. — Intolérance médicamenteuse causée par la sulfamido-chrysoïdine. (*Société Médicale des Hôp. de Paris*, 1936, p. 637).
- SHEPPARD. — Quelques cas de méningite otogène. (*Société Américaine d'Otologie*, 1910).
- SUREAU. — Contribution à l'étude des méningites otogènes aiguës. (*Thèse de Lyon*, 1920).
- TAMARI. — Méningite précoce à la suite d'une otite aiguë. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1930, p. 568).
- TRÉFOUEL, NITTI et BOVET. — Activité du paramino-phenyl-sulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. (*C. R. de la Société de Biologie*, 1935, p. 756).
- Le mode d'action de P. amino-phenyl-sulfamide et des dérivés azoïques dans les septicémies streptococciques expérimentales. (*La Revue Médicale*, 1937, p. 839).
- VAN DEN WILDENBERG. — Guérison de quelques cas de méningite otitique. (*Annales des Maladies de l'Oreille*, 1934, p. 1051).

VAN NIENWENHUYSE. — Méningite à streptocoques et septicémie à streptocoques d'origine otitique. (*Annales d'Oto-Laryngologie*, 1936, n° 9).

VITENSON et KONSTAN. — Un cas de méningite à streptocoques traité par le prontosil. (*The Lancet*, 1937, p. 870).

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	11
Chimiothérapie spécifique.....	15
Chimiothérapie non spécifique.....	23
Observations.....	33
Conclusions.....	81
Bibliographie.....	88



IMPRIMERIE SPECIALE
DE LA LIBRAIRIE
LOUIS ARNETTE



